

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -

U. E. R. ALEXIS CARREL

Année 1972 - N°

135

**L'IRRADIATION DE HAUTE ÉNERGIE
DANS LES TUMEURS OSSEUSES
MALIGNES PRIMITIVES**

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 5 Juillet 1972

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Martine JEUNE

Interne des Hôpitaux de Lyon

née le 23 Janvier 1944

à LYON (Rhône)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552613_0023

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -

U. E. R. ALEXIS CARREL

Année 1972 - N°

**L'IRRADIATION DE HAUTE ÉNERGIE
DANS LES TUMEURS OSSEUSES
MALIGNES PRIMITIVES**

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 5 Juillet 1972

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Martine JEUNE

Interne des Hôpitaux de Lyon

née le 23 Janvier 1944

à LYON (Rhône)

U N I V E R S I T E C L A U D E B E R N A R D

- Président de l'Université : J. BOIDIN
- Premier Vice-Président : R. TOURAINÉ
- Secrétaire Général : P. IZAUTE

Unités d'Enseignement et de Recherche de l'Université Médecine

- Grange-Blanche - Directeur : Professeur GERMAIN D.
- Alexis-Carrel - Directeur : Professeur GIROD C.
- Sud-Ouest - Directeur : Professeur TOLOT L.F.
- Lyon-Nord - Directeur : Professeur BERTOYE A.

Biologie Humaine - Directeur : Docteur CZYBA R. (Maître de Conférence Agrégé).

Technique de Réadaptation - Directeur : Professeur MOUNIER KUHN P.

Sciences Pharmaceutiques - Directeur : Mr CARRAZ M. (Maître de Conférence Agrégé).

Sciences odontologiques - Directeur : Docteur R. VINCENT.

Institut Régional d'Education Physique et Sportive - Président : Professeur R. GUILLET.

Mathématiques - Directeur : Doyen BRACONNIER.

Physique - Directeur : Professeur DUPAY.

Chimie et Biochimie - Directeur : Professeur GAUTHERON.

Sciences de la Nature - Directeur : Professeur DAVID L.

Biodynamique et Psychopédagogie - Directeur : Professeur FONTANGES.

Institut Universitaire de Technologie n° 1 - Directeur : Professeur POUYET.

Institut Universitaire de Technologie n° 2 - Directeur : Professeur GALLET,
Directeur ENSAM.

Observatoire - Directeur : Professeur BIGAY J.H.

Physique nucléaire - Directeur : Professeur SARRAZIN A.

Mécanique - Directeur : Professeur MATHIEU.

RESPONSABLES D'ENSEIGNEMENT

DE 1'U.E.R. ALEXIS CARREL

(COLLEGE A)

1er Cycle :

Anatomie - M. le Professeur BOUCHET Alain
Biologie - M. le Professeur GIROD Christian
Chimie-Biochimie - M. le Professeur COLOBERT Louis
M. NOFRE Claude, Maître de Conférences Agrégé
Histologie-Embryologie - M. le Professeur GIROD Christian
Mathématiques et Statistiques - M. SITE Jean, Maître de Conférences Agrégé
Physiologie - M. PELLET Michel, Maître de Conférences Agrégé,
Physique-Biophysique - M. le Professeur BERGER Michel
Psychologie médicale - M. GUYOTAT Jean, Maître de Conférences Agrégé
Sciences Sociales et Economie médicale - M. le Professeur ROCHE Louis.

2ème Cycle :

Anatomie pathologique - M. le Professeur TOMMASI Michel
M. LOIRE Robert, Maître de Conférences Agrégé.
Bactériologie - M. FLEURETTE Jean, Maître de Conférences Agrégé.
Cardiologie - M. le Professeur FROMENT Roger
M. le Professeur GONIN André
M. le Professeur MARET Gilbert
Chirurgie digestive - M. le Professeur GOINARD Pierre
Chirurgie générale - M. le Professeur LIARAS Henri
M. DESCOTES Jacques, Maître de Conférences Agrégé
Chirurgie infantile - M. DAUDET Maurice, Maître de Conférences Agrégé.
Chirurgie osseuse et orthopédique - M. le Professeur DE MOURGUES Georges
M. COMTET Jacques, Maître de Conférences Agrégé.
Dermatologie - M. MOULIN Georges, Maître de Conférences Agrégé
Endocrinologie - M. le Professeur MORNEX René
Gastro-entérologie - M. BEL André, Maître de Conférences Agrégé
Génétique générale - M. HERMIER Michel, Maître de Conférences Agrégé
Gynécologie - M. X.
Hémobiologie - M. MOREL Pierre, Maître de Conférences Agrégé
Hygiène - M. SEPETJIAN Maurice, Maître de Conférences Agrégé
Maladies infectieuses - M. GIROUD Maurice, Professeur Agrégé du Val-de-Grâce.

Maladies du sang - M. le Professeur REVOL Louis
Médecine expérimentale - M. le Professeur MORNEX René
Médecine légale - M. le Professeur ROCHE Louis
Médecine du Travail - M. le Professeur BOURRET Jacques,
Néphrologie - M. FRANCOIS Bernard, Maître de Conférences Agrégé
Neuro-chirurgie - M. le Professeur MANSUY Louis
Neurologie - M. le Professeur DEVIC Michel
M. AIMARD Gilbert, Maître de Conférences Agrégé
Obstétrique - M. GARMIER René, Agrégé
Ophtalmologie - M. PAUPERT-RAVAULT Maurice, Maître de Conférences Agrégé
Oto-Rhino-Laryngologie - M. le Professeur MOUNIER-KUHN Pierre
Parasitologie - M. X
Pédiatrie - M. le Professeur FRANCOIS René
Pharmacologie - M. X
Pneumo-Phtisiologie - M. TOURAINE Roger, Maître de Conférences Agrégé
Psychologie - M. GUYOTAT Jean, Maître de Conférences Agrégé
Radiologie - M. BUFFARD Pierre, Maître de Conférences Agrégé
M. CHOLLAT Louis, Maître de Conférences Agrégé
Rhumatologie - M. MEUNIER Pierre, Maître de Conférences Agrégé
Séméiologie chirurgicale - M. le Professeur FRANCILLON Jacques
M. VIGNAL Jacques, Maître de Conférences Agrégé
Séméiologie médicale - M. VIALA Jean-Jacques, Maître de Conférences Agrégé
Stomatologie - M. le Professeur FREIDEL Charles
Urgence-Réanimation - M. DELEUZE Raymond, Maître de Conférences Agrégé
Mme ESTANOVE Suzanne, Maître de Conférences Agrégé
Urologie - M. CIBERT Jacques, Maître de Conférences Agrégé.

Examineurs de la Thèse :

. Président :

Monsieur le Professeur J. PAPILLON

. Assesseurs :

Monsieur le Professeur DARGENT

Monsieur le Professeur FEROLDI

Monsieur le Professeur Agrégé DEJOUR

Monsieur le Professeur Agrégé CHASSARD

A Guy,

To me, every hour of the light
and dark is a miracle

Every cubic inch of space is a
miracle

Walt Whitman

A mes parents,

Je leur dois tout. Ce travail leur est dédié, faible
témoignage de tout l'amour que je leur porte.

A tous les miens,

A ma belle famille,

A mes amis,

A tous ceux, malades, personnel de service, infirmiers et
infirmières, manipulateurs, médecins, qui, jour après jour,
m'ont appris le goût d'une certaine qualité de la vie.

A notre maître et président de thèse,

Monsieur le Professeur J. PAPILLON

Il nous a conquis par son enthousiasme
et l'extraordinaire vivacité de son intelligence.

Que ce travail, qui est aussi beaucoup
le sien, soit le témoin de notre admiration
et de notre respectueuse affection.

Nous espérons de tout coeur que son zèle
inépuisable et sans frontière pour la radiothérapie
tous azimuts nous vaudra sa fréquente visite au plat-pays.

A nos juges

Monsieur le Professeur DARGENT

Il nous fait le grand honneur de juger
notre thèse, malgré ses nombreuses ac-
tivités.

Nous le remercions et l'assurons de no-
tre profond respect.

Monsieur le Professeur FEROLDI

Il a accepté de juger ce travail.

Nous le remercions vivement de l'honneur
qu'il nous a fait et l'assurons de notre
respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé DEJOUR

Nous avons été séduite par sa simplicité et sa gentillesse. Il est pour nous l'exemple d'un homme qui sait allier la compétence et l'humanisme.

Monsieur le Professeur Agrégé CHASSARD

Nous avons eu le plaisir de travailler auprès de lui pendant notre semestre au Centre Léon-Bérard.

Il nous a introduit à la radiothérapie et a toujours montré à notre égard une patience aimable et souriante.

Nous l'assurons de notre respectueux attachement.

A nos maîtres dans les hôpitaux :

EXTERNAT : Monsieur le Professeur A. BERTOYE
 Monsieur le Professeur J. SOUSTELLE
 Monsieur le Professeur J. TRAEGER
 Monsieur le Professeur P. GUINET
 Monsieur le Professeur F. TOLOT
 Monsieur le Professeur P. CROIZAT

INTERNAT : Monsieur le Professeur Agrégé R. TOURAINÉ
 Madame le Professeur Agrégé A. PINET
 Monsieur le Professeur M. LEVRAT
 Monsieur le Professeur M. PLAUCHU
 Monsieur le Professeur G. VIGNON
 Monsieur le Professeur M. GIRARD
 Monsieur le Professeur J. PAPILLON
 Monsieur le Professeur L. REVOL
 Monsieur le Professeur Agrégé L. CHOLLAT
 Monsieur le Professeur Agrégé J. DUQUESNEL
 Monsieur le Docteur P. BRET
 Monsieur le Docteur A. ANJOU

L'IRRADIATION DANS LE CADRE DE LA THERAPEUTIQUE DES TUMEURS OSSEUSES MALIGNES PRIMITIVES

Le traitement des tumeurs osseuses dispose actuellement du même arsenal que toute affection carcinologique : chirurgie, irradiation, chimiothérapie. L'efficacité en est variable, d'un intérêt inégal et souvent complémentaire, selon les tumeurs.

I - La CHIRURGIE comporte essentiellement 3 procédés thérapeutiques :

- deux sont mutilants : amputation et désarticulation, voire hémipelvectomie, amputation interscapulo-thoracique. Ils s'appliquent aux tumeurs des os longs des membres et ils suppriment, en plus de la tumeur, un certain volume de tissu péri-tumoral a priori suspect, dont l'ablation sur une grande étendue pose des problèmes de reconstitution insurmontables.
- le troisième se veut conservateur : la résection enlève en bloc autour de la tumeur une zone plus limitée de tissu sain compatible avec le rétablissement de la continuité osseuse.

La biopsie chirurgicale ne peut être considérée comme un acte thérapeutique ; elle n'a qu'une valeur exploratrice permettant d'asseoir le diagnostic sur d'indispensables notions histopathologiques.

Cette biopsie est parfois le seul acte chirurgical réalisable :

- . pour certaines localisations tumorales (vertèbre, crâne, pelvis) ;
- . ou pour certains types tumoraux, pour lesquels la chirurgie d'exérèse n'est pas la méthode thérapeutique optimale (EWING).

Le curetage-biopsique, assorti ou non d'un bourrage de greffons osseux, est un procédé parfois utilisé en présence de tumeurs dont la nature maligne n'est pas évidente d'après les données cliniques et radiologiques.

La chirurgie radicale, qui est sans conteste le moyen thérapeutique le plus employé pour les tumeurs de la charpente osseuse, peut être conçue isolée ou, au contraire, en liaison étroite avec l'irradiation ou les traitements chimiothérapiques.

II - La CHIMIOThERAPIE a plusieurs modes d'application :

- à titre palliatif, elle est utilisée lorsqu'il y a diffusion métastatique ;
- à titre prophylactique, elle peut être à visée générale, essayant d'empêcher ou de retarder l'apparition des métastases ; ou à visée locale, par perfusion intra-artérielle, pour les localisations des membres : elle tente alors une destruction des cellules tumorales péri-capillaires prêtes à la dissémination.

Ses résultats sont incertains : aucune donnée formelle ne permet de la codifier de façon réaliste.

III - La RADIOThERAPIE :

A l'époque des hauts voltages et de la télécobalthérapie, il n'est pas vain d'évoquer ce qu'était l'irradiation des tumeurs osseuses au temps de la radiothérapie conventionnelle à 200 KV. Ce rappel est d'autant plus rationnel que certaines opinions, soutenues encore aujourd'hui, s'appuient sur des écueils et les échecs enregistrés il y a plus de 30 ans.

A. Rayonnements utilisés - Avantages - Inconvénients :

- La radiothérapie conventionnelle : voyait ses possibilités limitées par :
 - . Les réactions cutanées (à type d'épidermite exsudative) d'autant plus précoces et plus intenses que les champs d'irradiation étaient plus vastes.
 - . Le rendement en profondeur insuffisant, qui ne dépassait pas 25 % à 10 cm.
 - . L'hétérogénéité de la dose absorbée dans un tissu complexe où alternent parties molles, structures osseuses décalcifiées ou hypercalcifiées, ces dernières formant écran. Il en résultait une inégalité d'action en profondeur et une quasi impossibilité de calculer de manière précise la dose effectivement appliquée au sein du volume tumoral.

Il n'était pas possible de distribuer en une seule série, une dose supérieure à 5.000 r/T, dose que l'on sait active sur les réticulosarcomes, insuffisante pour les ostéosarcomes. Dans ce dernier cas, BACLESSE a fait une longue et patiente étude des possibilités ultimes de la radiothérapie à 200 KV employée seule.

Avec ENNUYER et CHAVANNE, il a eu recours à une irradiation s'étalant sur 6 mois, en 2 séries de 6 semaines, séparées de 3 à 4 mois, afin de limiter dans la mesure du possible les complications trophiques. Pour une dose-peau maxima par champ de 2.000 à 2.500 r, la dose profonde globale se situait, dans la majorité des cas, entre 6.000 et 6.500 r/T et, dans quelques cas, avec un étalement très long, à 8.000 r/T. 5 des 7 malades guéris (sur 28) eurent une amputation de nécessité. L'étude histologique des pièces opératoires révéla 4 fois une tumeur en activité et, une fois, une stérilisation discutable.

De tels résultats obtenus grâce à une technique très élaborée démontrent que la radiothérapie conventionnelle n'était, sauf exception, pas en mesure d'assurer le contrôle local durable des sarcomes ostéogéniques.

- Les radiations de haute énergie et, notamment, le télécobalt, possèdent, dans le traitement des tumeurs osseuses, des avantages fondamentaux sur la radiothérapie conventionnelle :

- . absence de réaction cutanée sévère aux doses habituelles, en raison du phénomène de transition ou build-up, la dose maxima étant reportée en profondeur (à 6 mm pour les rayons gamma du cobalt dont l'énergie est de 1,25 MeV). Les réactions cutanées se manifestent, par contre, aux doses élevées (6.000 à 8.000 r) et peuvent revêtir le type de la radio-épidermite exsudative qu'il est possible d'atténuer ou d'éviter par un étalement convenable et une technique rigoureuse.
- . bon rendement en profondeur (50 % à 10 cm, c'est-à-dire 2 fois plus important qu'en radiothérapie), s'adaptant parfaitement à l'irradiation d'un membre.
- . enfin, homogénéité satisfaisante d'absorption entre tissu osseux et parties molles, réalisant une action uniforme dans l'ensemble du volume-cible et permettant une dosimétrie exacte.

Avec le télécobalt ou avec les rayons X de 2 à 4 millions de volts, il devient possible de distribuer en une seule série, avec un étalement qui n'excède pas 7 à 9 semaines, une dose homogène de 8.000 à 9.000 r. sur toute la zone à irradier.

Les possibilités de l'irradiation déterminent l'utilisation qui en est faite.

B. Les objectifs de l'irradiation :

L'irradiation en supervoltage peut se concevoir suivant différents principes :

1. L'irradiation à visée palliative a, comme son nom l'indique, un objectif temporaire, essentiellement symptomatique. Elle s'applique aux tumeurs considérées comme étant "avancées", pour des raisons de diffusion métastatique ou pour des raisons d'extension locale monstrueuse. Les doses sont adaptées au but recherché et à la radio-sensibilité propre du type tumoral, tantôt très modestes, tantôt plus élevées du fait de l'excellente tolérance locale et de l'absence de réactions cutanées de la zone irradiée.

L'incidence psychologique d'un tel traitement ne doit pas être sous-estimée, cette thérapeutique pouvant aisément être combinée avec une chimiothérapie ou une corticothérapie.

2. L'irradiation pré-opératoire est conçue comme une association "de principe", en deux temps, d'une irradiation première combinée à une chirurgie systématique plus ou moins retardée, l'irradiation ayant pour effet à la fois :

- de diminuer l'agressivité du processus tumoral, de mettre au repos la croissance du sarcome et, peut-être, d'en atténuer le pouvoir diffusant.
- de donner au clinicien, s'il le désire, la possibilité d'un délai d'observation supplémentaire, permettant de faire le tri entre les malades dont le potentiel métastatique, indiscernable lors de la première consultation, peut se révéler très tôt : dès les premiers mois suivant une chirurgie mutilante, totalement vaine.

Les doses, l'étalement, la topographie des champs sont fonction, non seulement du type histologique et de la réponse prévisible de chaque tumeur, mais aussi de la conception même de cette association radio-chirurgicale.

Certains auteurs ont préféré une irradiation brève et très massive suivie de chirurgie immédiate, à l'irradiation fractionnée suivie d'une intervention habituellement différée après un intervalle de plusieurs mois.

3. L'irradiation sans chirurgie systématique :

Elle a, pour le radiothérapeute, un intérêt majeur d'ordre dogmatique, car, mieux que l'irradiation pré-opératoire,

elle permettra d'apprécier en toute clarté l'efficacité de l'irradiation, d'en suivre les éventuelles complications ; en un mot, d'en juger les possibilités d'éradication sur le processus sarcomateux.

Là encore, les modalités thérapeutiques sont fonction de la nature de la maladie, comme de son extension et de sa localisation.

4. L'irradiation prophylactique s'applique aux organes touchés de préférence par la diffusion métastatique : poumons, axe nerveux. Loin d'être admise par tous, elle fait appel à des doses beaucoup plus modestes.

C. Facteurs définissant le plan d'irradiation :

Les atouts dont on dispose sur le plan thérapeutique se modèlent sur la radio-sensibilité, le volume et la topographie de la tumeur.

1. Le contrôle local d'une tumeur s'effectue dans les limites de sa Radio-Sensibilité :
 - . Certaines tumeurs sont très radio-sensibles : les réticulosarcomes, le plasmocytome solitaire. L'arrêt de la croissance tumorale est obtenu à 4.000 r ; une dose de 6.000 r en 5 ou 6 semaines en assure le contrôle local. C'est une notion connue de très longue date, que les hautes énergies n'ont pu que confirmer.
 - . Pour d'autres tumeurs classiquement radio-résistantes, il est plus juste aujourd'hui de parler de faible radio-sensibilité : les doses de radiation susceptibles d'en permettre la stérilisation sont en effet très élevées. Tel est le cas du sarcome ostéogénique et, peut-être, du fibrosarcome (sur lequel trop peu de travaux ont été faits pour avoir une opinion).

En 1947, WOODARD et COLEY ont fait une analyse de la corrélation entre la dose absorbée et la réponse du sarcome ostéogénique, en s'appuyant à la fois sur la symptomatologie clinique, sur les variations du taux des phosphatases alcalines et sur l'étude histo-pathologique des pièces après irradiation.

Ils concluent que :

- une dose inférieure à 3.000 r/T n'a pas d'effet démontrable ;

- une dose de 3.000 à 4.000 r/T est en mesure de provoquer un arrêt temporaire de la croissance tumorale ;
- une dose de 4.000 à 6.000 r. engendre des modifications prolongées du statut tumoral.
- une dose de l'ordre de 8.000 r. est nécessaire pour avoir des chances de stériliser le sarcome ostéogénique.

Pour BACLESSE (1959), la dose-Tumeur que l'on pourrait qualifier de "stabilisatrice à très longue échéance" est de l'ordre de 9.000 r. au moins. Entre 7.000 r/T et 9.000 r/T, la stérilisation est très douteuse et, pour 6.000 r/T, elle est pratiquement inexistante et ne s'observe que dans de rares cas de sarcome d'une spéciale radio-sensibilité.

Ces chiffres sont confirmés par Stanley LEE et MACKENZIE (1964). Parmi les malades guéris à plus de 5 ans, les pièces opératoires n'apportèrent le témoignage de l'éradication que pour des doses égales ou supérieures à 8.000 r (5 cas).

Une pièce n'était pas stérilisée à 9.000 r/T.

Dans le groupe des 6 malades également guéris au-delà de 5 ans (après irradiation à 2 millions de volts), mais n'ayant pas subi d'amputation :

- . 3 avaient reçu 8.000 r/T ;
- . 1 avait reçu 7.500 r/T, et
- . 2 n'avaient eu que 6.000r/T.

Parmi les malades du Centre Léon-Bérard, sur les 9 guéris au-delà de 5 ans, 6 fois la pièce opératoire était stérile après une irradiation dépassant 9.000 r/T, donnée en cobalt, c'est-à-dire avec une grande homogénéité.

En résumé, on peut conclure que la dose-seuil d'action durable est de 6.000 r/T, et qu'une possibilité de contrôle local existe, pour une dose égale ou supérieure à 8.000 r/T, dans le cas du sarcome ostéogénique.

- . D'autres tumeurs sont toujours considérées comme radio-résistantes : tel est le cas du chondrosarcome.

Là aussi, il semble préférable de nuancer les notions acquises avec la radiothérapie conventionnelle et de parler de très faible radio-sensibilité.

En effet, la stérilisation n'est jamais assurée : Stanley

LEE, sur 12 cas vérifiés après amputation, trouve 12 tumeurs viables. Mais un effet temporaire est certain : l'amélioration des douleurs fréquemment observée va de pair avec un arrêt de la croissance tumorale. La stabilisation obtenue est d'une durée variable, atteignant rarement deux ans avant la reprise évolutive inéluctable (LINDBOM, 1961 : 1 an et demi en moyenne sur 16 cas).

2. Le volume-cible intervient à double titre :

- Le volume de la tumeur dicte l'efficacité de l'irradiation en cas de faible radio-sensibilité : plus il est important, moins on est sûr du résultat. Les énormes sarcomes (plus de 20 cm de long) ne sont jamais détruits en totalité.
- L'irradiation doit porter sur la totalité du volume tumoral et de son extension présumée. L'examen clinique et radiologique en donne une estimation inférieure à la réalité ; il est nécessaire d'utiliser les données acquises de l'anatomo-pathologie :
 - les réticulosarcomes, qu'ils soient diaphysaires ou métaphysaires, ont le plus souvent envahi tout le fût osseux. Aussi, l'on irradie tout l'os atteint et les parties molles voisines de la lésion. Si la tumeur est proche d'une articulation, celle-ci doit être largement débordée.
 - dans les tumeurs ostéogéniques, pour BACLESSE et un certain nombre d'auteurs, c'est la presque totalité de l'os qui doit être concernée, vue l'étendue parfois considérable des lésions. En fait, pour DAHLIN, d'après l'étude des pièces opératoires, l'envahissement microscopique ne dépasse pas 4 à 5 cms au-delà de la zone d'extension estimée par l'examen radio-clinique.

Les sarcomes ostéogéniques des os longs étant, en principe, d'implantation métaphysaire, il n'est pas nécessaire d'irradier toute la diaphyse jusqu'à l'épiphyse opposée ; on peut se contenter de ne soumettre au faisceau d'irradiation que la région épiphyso-métaphysaire concernée, en dépassant la tumeur elle-même de 7 à 8 cm en direction de la diaphyse.

Quoiqu'il en soit, le volume irradié est toujours important car il est exceptionnel de diagnostiquer une tumeur osseuse au stade précoce. Leur rapidité de progression livre au clinicien des sarcomes dont les dimensions se situent en général entre 8 et 15 cm.

Dans la statistique de Mc KENNA, sur 552 tumeurs de tout type histologique, 5,7 % avaient moins de 6 cm ;
54,8 % entre 6 et 10 cm ;
27,3 % entre 11 et 15 cm, et
12,2 % au-delà de 16 cm.

En tenant compte de la marge de sécurité indispensable autour de la lésion, le volume soumis à l'irradiation devient considérable, ce qui ne va pas sans risques majeurs sur le plan trophique.

3. La topographie de la tumeur pose au radiothérapeute des problèmes divers :

- . Au niveau des os longs, l'efficacité de l'irradiation est aisément contrôlable : les champs symétriques, dans le sens antéro-postérieur ou interne-externe suivant l'os intéressé, autorisent une répartition précise et homogène. "Il faut essayer ici de ménager une zone de tissus sains pour permettre une circulation de retour lymphatique et veineuse, et éviter les oedèmes secondaires. Chez l'enfant, pour les localisations de l'avant-bras et de la jambe, on inclut l'os sain adjacent dans le volume irradié, pour avoir le même ralentissement de croissance que l'os pathologique". (SARRAZIN)
- . Pour les os plats, les côtes, le pelvis, l'irradiation peut être la seule ressource thérapeutique : nombre de tumeurs sont d'emblée inopérables ou seraient accessibles à la chirurgie au prix d'interventions très mutilantes : hémipelvectomie, amputation interscapulo-thoracique. Le contexte psychologique, pour un résultat médiocre le plus souvent, fait, dans ce cas, choisir de préférence la radiothérapie ; mais des volumes considérables d'organes de voisinage sont exposés aux radiations : poumons, plèvre, intestins, gonades.
- . Dans le cas du rachis, où la préférence est souvent donnée à l'irradiation, le choix du volume-cible est arbitraire, étendu à un nombre variable de vertèbres selon la tumeur.

Il existe ici un seuil théorique à ne pas dépasser : de 4.000 r. pour ne pas entraîner de myélite radiothérapique, ce qui peut limiter l'objectif recherché ; dans ce cas, la gravité de l'affection tumorale autorise à choisir le moindre mal.

D. Inconvénients : Troubles trophiques :

On ne peut décider une irradiation en haute énergie sans connaître les risques auxquels sera exposé le malade, à plus forte raison si les doses sont très élevées.

Puisque les doses les plus fortes sont distribuées dans les tumeurs des os longs, c'est dans ces localisations surtout que l'on redoutera les troubles trophiques recherchés par une surveillance attentive et prolongée suivant l'irradiation.

Leur importance est variable. Tantôt mineurs et compatibles avec une fonction normale, tantôt majeurs et imposant une sanction radicale, leur gravité est sous la dépendance du volume-cible, mais aussi, et pour une grande part, de la façon dont la dose a été délivrée.

Ces troubles trophiques sont des trois ordres :

1. Les ulcérations nécrotiques des plans superficiels :

- soit simple retard de fermeture de la cicatrice de biopsie qui demeure béante plusieurs semaines ou plusieurs mois après la fin de l'irradiation.

La collaboration entre le chirurgien et le radiothérapeute s'impose absolument et, lorsqu'une irradiation à doses très élevées est prévue, des incisions de biopsie de plus de 10 cm sont proscrites.

- soit grande ulcération nécrotique. Rares, elles sont le fait, soit d'une irradiation conduite brutalement ou d'une erreur de technique, soit d'une tumeur très envahissante. Elles n'ont aucune chance de s'épidermiser et relèvent de l'amputation.

2. La sclérose rétractile concerne les parties molles péri-tumorales.

La dose maxima, qui se trouve en télécobalt reportée dans la profondeur, engendre dans le tissu cellulaire sous-cutané et dans les masses musculaires sous-jacentes, une fibrose de manifestation progressive, torpide, à partir du 6ème mois.

Les téguments, jusque-là souples, se durcissent, la peau prend un aspect lisse, brillant; les masses musculaires forment un bloc manquant de souplesse. Il en résulte :

- . une gêne fonctionnelle relativement peu douloureuse ;

- . une mise en flexion progressive du membre intéressé, rendant la marche malaisée s'il s'agit d'un flexum du genou ;
- . des phénomènes névritiques avec possibilité d'atteinte tronculaire ;
- . des troubles circulatoires avec oedème distal.

Cette fibrose de manifestation tardive atteint son maximum entre le 12ème et le 24ème mois. Elle se présente avec des degrés divers. A l'extrême, la gêne et la douleur sont si pénibles que la décision chirurgicale est sollicitée par le patient. Dans les formes mineures, il n'existe qu'un enraidissement compatible avec une vie professionnelle active.

La prévention de tels troubles relève de :

- la dose totale appliquée, de l'étalement et du fractionnement ;
- de la topographie et de la morphologie des champs, elles-mêmes fonction du volume de la tumeur, qui doivent chercher à concilier l'irradiation large et la protection de certains groupes musculaires.

3. La fracture est une complication très fréquente, surtout au membre inférieur. Elle est tardive, à la fin de la 1ère année, plus souvent à la 2ème ou 3ème année.

Elle est facilitée par l'ostéolyse tumorale, ainsi que par l'ostéoporose post-radiothérapeutique, entretenue par l'état dystrophique des parties molles avoisinantes.

Elle est rarement spontanée et due, en général, à un traumatisme de moyenne importance. La consolidation est rare, mais possible.

Dans la majorité des cas les fractures, comme la sclérose rétractile, en raison de la gêne engendrée, sont des indications de chirurgie radicale de nécessité.

Au terme de cette analyse des complications trophiques, il est nécessaire d'insister sur le fait que, à dose égale, les conditions techniques de l'irradiation peuvent en modifier sensiblement et la fréquence et la gravité.

La responsabilité du radiothérapeute est certaine dans le soin avec lequel un tel traitement, de conduite difficile, peut être mené à bien.

SARCOMES DE LA CHARPENTE OSSEUSE SARCOMES OSTEOGENIQUES

C'est la plus fréquente des tumeurs osseuses malignes, primitives, et, probablement, celle dont le traitement subira le plus de bouleversements dans les années à venir.

DEFINITION HISTOLOGIQUE :

Elle a fait l'objet de nombreuses controverses, portant à la fois sur l'histogénèse et sur la morphologie des cellules tumorales. A l'exception de Mc KENNA, les anatomo-pathologistes et cliniciens sont actuellement d'accord avec JAFFE, LICHTENSTEIN, DAHLIN, pour désigner sous ce terme, ou sous le nom de "sarcome ostéogène", ou "sarcome squelettogène", ou "ostéosarcome" : "tout sarcome dont les cellules malignes produisent directement de la substance ostéoïde, même sur de très petites plages uniquement, avec parfois une dominante de contingents fibroblastiques ou chondroblastiques, ou des deux".

Aussi, la présence de ces contingents respectifs en quantité variable permet de distinguer, à l'intérieur même du sarcome ostéogénique : les formes pures, ostéoblastiques, et les formes à différenciation multiple (ostéosarcome à différenciation chondroblastique ou fibroblastique, ou chondro-fibroblastique), ainsi que les formes anaplasiques (forme frontrière de AERGERTER et KIRKPATRICK). La présence assez fréquente de cellules géantes bénignes ne permet nullement de parler de tumeur maligne à myéloplaxes.

Le point commun qui en fait l'unité est donc la présence de substance ostéoïde, produite par des cellules malignes ostéoblastiques.

Cette néo-ostéogénèse, le plus souvent évidente, peut être, dans certains cas, très difficile à déceler. Il est pourtant capital de la découvrir, si elle existe ; le contingent ostéoblastique est de plus mauvais pronostic et fait entrer dans le cadre des ostéosarcomes des tumeurs qu'autrefois, on aurait étiquetées fibrosarcomes ou chondrosarcomes : selon DAHLIN, le taux de survie à 5 ans, selon les types ostéoblastique, chondroblastique, fibroblastique, est respectivement de 17,1 % - 22,3 % - 25,5 %. Ainsi s'expliquent les rechutes sous formes

ostéosarcomateuse de "chondrosarcomes" et de "fibrosarcomes".

Seule une étude de fragments importants de la tumeur permet une telle recherche. On ne saurait insister assez sur la nécessité d'une biopsie chirurgicale large, guidée par les radiographies, prélevant une fraction marginale de la lésion et, également, une fraction en pleine tumeur : des erreurs peuvent être induites par l'ostéogénèse réactionnelle des tissus sains péri-tumoraux ; on porterait alors par excès le diagnostic d'ostéosarcome.

Cependant, un prélèvement de bonne qualité ne supprime pas les difficultés du diagnostic avec d'autres affections, qui sont parfois insurmontables et résolues uniquement par le contexte clinique et radiologique.

- Dans les formes pures ostéoblastiques, à localisation vertébrale en particulier, il peut être extrêmement difficile d'éliminer l'ostéoblastome bénin (ou fibrome ostéogénique). Dans les deux cas, la prolifération ostéoblastique est intense, avec production de travées ostéoïdes imparfaitement calcifiées et anarchiques.

Seules les anomalies cytologiques (au lieu des "beaux" ostéoblastes de l'ostéoblastome) orientent vers la malignité. Deux cas suivis au Centre Léon-Bérard, à localisation vertébrale, attestent l'impossibilité de trancher par l'anatomo-pathologie isolée : étiquetés ostéo-sarcomes et traités à doses fortes en cobalthérapie, ils sont en vie, sans récurrence, à 6 ans et 9 ans. La révision des coupes, a posteriori, est toujours en faveur de l'ostéosarcome, diagnostic qui est réfuté par ces évolutions "trop" favorables.

La "myosite ossifiante" de JAFFE, qu'il vaut mieux qualifier d'hématome sous-périoste ossifiant, est également à éliminer dans ces formes ostéoblastiques. A la phase d'organisation, c'est une véritable culture d'ostéoblastes dont l'aspect cytologique peut être suspect.

Là aussi, deux cas traités au Centre Léon-Bérard furent considérés comme des ostéo-sarcomes, ce qui fut infirmé par l'évolution radiologique et clinique.

- Dans les formes à différenciation multiple, la malignité est, en général, évidente.

Le problème est de différencier l'ostéosarcome à différenciation chondroblastique et le sarcome chondroblastique, ou l'ostéosarcome à différenciation fibroblastique et le

sarcome fibroblastique. Cette distinction, qui exige une grande expérience de l'anatomo-pathologiste, est indispensable.

CALLE, MAZABRAUD et GRICOUROFF ont revu, en 1971, les 65 dossiers d'ostéosarcomes traités à la Fondation Curie, de 1936 à 1965 : 17 étaient en vie à 5 ans. En réalité, 14 cas n'étaient pas des ostéosarcomes, mais des fibrosarcomes (5 fois) ; des chondrosarcomes (5 fois) une tumeurs d'Ewing, ou des tumeurs malignes indéterminées (3 fois) ; 9 d'entre eux étaient apparemment guéris à 5 ans.

Ainsi au lieu de 17 survies à 5 ans sur 65 (26,1 %), le nombre de survie à 5 ans ne dépasse pas 8 sur 51 : 15,6 %. FERGUSON, en 1940, reprenant l'étude des ostéosarcomes du "Register of Bone Sarcomas" des U. S. A., avait également dû réfuter nombre de diagnostics erronés.

Ainsi, on arrive actuellement à une définition histologique bien précise de l'ostéosarcome dont on cerne mieux les traits caractéristiques, ce qui ne peut être que bénéfique pour l'évolution de sa thérapeutique.

ASPECTS CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES :

1. Etiologie :

C'est une tumeur du sujet jeune, surtout de 10 à 20 ans. Elle est exceptionnelle après 30 ans ; chez le sujet plus âgé, le diagnostic doit en être porté avec circonspection.

On note une légère prédominance masculine.

Habituellement, c'est une tumeur primitive, développée sur un os préalablement sain. Mais elle peut se greffer sur certaines affections ou dans certaines conditions :

- lors d'une maladie de PAGET. Pratiquement tous les ostéosarcomes au-delà de 60 ans sont des Paget-sarcomes.
- après une irradiation : pour une autre tumeur osseuse (bénigne ou maligne) ou pour une autre affection (cancer du sein...) dans laquelle un ou plusieurs os sont englobés dans les champs d'irradiation.

Le traumatisme est admis comme mécanisme révélateur et fréquemment retrouvé à l'origine des symptômes.

2. Siège :

Classiquement, la localisation élective de l'ostéosarcome est la métaphyse fertile des os longs. Par ordre de fréquence décroissante, les sièges les plus fréquemment rencontrés sont l'extrémité inférieure du fémur, l'extrémité supérieure du tibia et l'extrémité supérieure de l'humérus.

Cependant, toutes les localisations peuvent se voir, dont certaines sont exceptionnelles (rachis, crâne, os de la main et du pied).

3. Symptômes :

La douleur est le premier signe. D'abord sourde et intermittente, elle devient alarmante par son caractère lancinant, nocturne, rebelle aux antalgiques usuels.

Une tuméfaction apparaît secondairement, qui peut être douloureuse à la palpation, mais ne s'accompagne que rarement de signes inflammatoires locaux.

Exceptionnellement, le mode de début sera une fracture pathologique.

L'état général est conservé à la période initiale.

L'intervalle entre l'apparition des symptômes et la première consultation est, en général, assez court : 4 à 6 mois (4 mois en moyenne pour 258 ostéosarcomes - Mc KENNA).

4. Aspects radiologiques :

Au sein de la métaphyse, le sarcome peut avoir une disposition centrale, médullaire ou, au contraire, une implantation excentrée, périphérique, plus proche de la corticale. Il est en réalité difficile de reconnaître le point de départ exact de la lésion, car le diagnostic se pose le plus souvent devant une tumeur étendue, dépassant 8 à 10 cm dans ses plus grandes dimensions.

Suivant la prédominance des phénomènes de destruction ou de construction osseuse, les ostéosarcomes se rangent en sarcomes ostéolytiques et sarcomes ostéocondensants. A des degrés divers, on retrouve toujours les 3 éléments fondamentaux qui les caractérisent :

a) Un mélange d'ostéolyse et de densification de la trame osseuse :

- au minimum, il s'agit d'une petite lacune ou d'une

zone opaque où se reconnaît la désorganisation des travées métaphysaires.

- au maximum :

- . ou bien l'ostéolyse prédomine, est très marquée et peut toucher tout un segment d'un os long ;
- . ou la sclérose l'emporte et, à l'inverse, c'est un segment entier dont la densité est accrue de façon anarchique non systématisée.

- entre les deux, la métaphyse est envahie par une alternance des plages lytiques et de zones très denses.

Les limites de ces lésions sont floues, les contours en sont irréguliers.

- b) La rupture de la corticale et l'envahissement des parties molles affirment la malignité. Exceptionnellement, au tout début de la maladie, la corticale est à peine érodée, non rompue, voire même non encore atteinte.

Les calcifications en feux d'herbes, en rayons de soleil, ossification des travées sarcomateuses perpendiculaires à l'axe de l'os dans les parties molles, sont extrêmement évocatrices. Elles peuvent être minimes et seront alors mieux vues sur les radiographies peu pénétrées prises avec des rayons mous.

- c) La réaction périostée, quasi-constante elle aussi, atteste la formation d'os néo-formé péri-tumoral au contact de la tumeur. Le plus souvent, c'est un éperon périosté bordant, au contact de l'os, l'envahissement des parties molles (triangle de CODMAN des Anglo-Saxons). Dans quelques cas, elle revêt un aspect feuilleté, par opposition longitudinale d'os nouveau, identique à celui de la tumeur d'Ewing.

Dans la majorité des cas, ces différents éléments sont assez concordants et évocateurs pour que la biopsie serve uniquement à confirmer le diagnostic. Suivant la prééminence de l'un ou l'autre aspect pris isolément, on pourrait discuter les autres sarcomes osseux : chondrosarcomes, fibrosarcomes, sarcomes d'EWING ou de PARKER et JAKSON, plasmocytome solitaire, métastase osseuse (condensante ou lytique) ; beaucoup plus rarement : des affections bénignes, tels le kyste anévrysmal (à limites nettes, sans réactions périostées), l'ostéome ostéoïde (très condensant, avec un nidus en pleine condensation), la tumeur à myeloplaxes (épiphysaire, avec une coque en coquille d'oeuf et

des cloisons de refend intra-tumorales), ostéomyélite chronique, voire gomme syphilitique, tuberculose osseuse. Mentionnons encore ici la "myosite ossifiante" à sa phase d'organisation où le diagnostic est délicat radiologiquement avant de l'être histologiquement : "l'aspect est celui d'une masse calcifiée et bien limitée des parties molles, paraissant attenante à la corticale, avec réaction périostée étendue".

Le pédicule d'attache est, dans ce cas, assez large, et la réaction périostée présente une rupture en regard de la formation calcifiée. "Pour JAFFE, deux critères sont contre la malignité : la survenue habituelle après un traumatisme (15 jours à un mois plus tard), et le caractère circonscrit de la lésion dont les limites se précisent avec le temps, à la différence de l'ostéosarcome."

EVOLUTION :

Point n'est besoin de rappeler le sombre pronostic du sarcome ostéogénique. Dans tous les esprits, ce mot est associé à celui de métastases précoces. Celles-ci sont inéluctables en l'absence de traitement, et le plus souvent malgré le traitement.

La très grande majorité d'entre elles apparaissent dans les deux premières années :

- entre le 6ème et le 10ème mois, à quelques exceptions près, pour MARCOVE ;
- avant le 10ème mois, dans 80 % des cas, selon Stanley LEE ;
- 91 % dans les deux premières années pour PHILLIPS ;
- 10 % d'entre elles sont déjà évidentes au moment du diagnostic (Mc KENNA, sur 258 cas), plus facilement décelées par les tomographies pulmonaires systématiques ;
- 60 à 80 % d'entre elles seraient d'emblée présentes, infra-cliniques, ainsi que le démontre l'étude du "temps de doublement tumoral".

Le risque persiste, bien que minime, à échéance indéfinie :

DAHLIN rapporte 7 cas (sur 408) ayant évolué par diffusion métastatique plus de 5 ans après l'amputation, et Mc KENNA en chiffre le pourcentage à 2,6 % du total des malades traités.

Ce sont, avant tout, des métastases pulmonaires. Sur 50 cas, elles furent responsables de la mort dans 98 % des cas, selon Mc KENNA. D'emblée multiples, dans 88 % des cas, elles répondent mal ou pas du tout à l'irradiation palliative. Leur traitement est des plus décevants. Mc KENNA a évalué à moins de un pour cent les chances de "guérison" d'un malade qui en est atteint. Sur les 12 % ayant une seule métastase, 3 % n'ont aucun autre foyer évolutif et, chacun de ces 3 % a une chance sur 4 d'être stabilisé par une lobectomie.

D'autres métastases peuvent se voir qui succèdent presque toujours aux précédentes dans leur chronologie. Les atteintes ganglionnaires sont exceptionnelles et méritent uniquement d'être citées.

Les métastases osseuses sont plus fréquentes : 14 % selon Mc KENNA ; 13 % (sur 80 malades) pour DENOIX ; 19 % sur les 51 cas de la Fondation Curie (CALLE et MAZABRAUD). Ce sont des lésions ostéolytiques, siégeant sur des os habituellement épargnés par les ostéosarcomes primitifs : rachis, crâne, bassin, côtes... Rarement, les métastases osseuses seront condensantes et domineront la scène clinique par la soudaineté et la précocité de leur apparition. MOSELEY et BASS, en 1956, ont décrit sous le nom de "multiple osteogenic sarcomata" ce tableau clinique et évolutif très particulier, dont 5 cas ont été rassemblés à Lyon par MM. PAPILLON et CHASSARD.

Il s'agit, au départ, d'un ostéosarcome unique, à forme très condensante, dont l'évolution va être marquée très rapidement (avant 6 mois) par une éclosion de nouveaux foyers osseux sclérosants. Tous les os peuvent être touchés : métaphyses des os longs, bassin, rachis, calcaneum, omoplate, thorax, crâne... Surtout, chaque lésion a l'aspect d'un ostéosarcome condensant primitif, érodant la corticale, envahissant les parties molles, avec des images de flammèches et d'éperon périosté qui ne se voient pas habituellement dans les métastases osseuses. Les métastases pulmonaires sont constantes, calcifiées, d'apparition concomittente ou tardive. Rien n'enraie l'éclosion de nouvelles localisations de mois en mois.

TRAITEMENT DE L'OSTEOSARCOME :

Deux options théoriques s'opposent :

- ablation aussi précoce que possible du foyer tumoral, c'est-à-dire chirurgie ;

- contrôle local de la tumeur, par irradiation, en laissant en place le sarcome.

1.- La chirurgie d'emblée :

On entend par là chirurgie radicale : amputation ou désarticulation, car les résections-greffes sont vouées à l'échec.

C'est l'approche thérapeutique pour laquelle on a le plus grand recul. De nombreuses statistiques ont été publiées depuis une dizaine d'années qui, dans la lignée de GESCHICKTER et COPELAND (1949 : 19 % de survies à 5 ans sur 51 cas), décrivent un taux de survie à 5 ans de l'ordre de 20 % :

LINDBOM - 1961	: 16,6 % sur 78 cas
WEINFELD et DUDLEY - 1962	: 16,5 % sur 79 "
Mc KENNA - 1966 -	: 20,8 % sur 82 "
DAHLIN-COVENTRY - 1967 -	: 20,8 % sur 408 "
DENOIX - 1970 -	: 20,7 % sur 53 "
MARCOVE - 1971 -	: 17,5 % sur 145 "
SWEETNAM - 1971 -	: 23 % sur 61 "

Ces chiffres doivent être nuancés en fonction de certaines considérations propres à la chirurgie.

- L'ablation chirurgicale ne s'applique pas à tous les ostéo-sarcomes.

Elle ne peut être à visée curative dans les lésions de siège axial ; elle exclut les cas avec métastases d'emblée. Aussi, ces pourcentages de survie correspondent-ils à des séries déjà sélectionnées et l'on peut comparer les taux de survies à 5 ans observés par Mc KENNA : 20,8 % sur les 82 malades amputés ou désarticulés ; 13,8 % sur le total des 258 ostéo-sarcomes.

Dans le même esprit, on peut constater une notion classique, retrouvée dans la plupart des statistiques, et vraie aussi pour la radiothérapie : plus la lésion est distale, plus grandes seront les chances de survie. Ainsi, DAHLIN note 6 % de survies à 5 ans pour les ostéosarcomes du tronc, 18,9 % pour les sarcomes de l'extrémité inférieure du fémur et 35,5 % pour ceux de l'extrémité supérieure du tibia.

- Le niveau de l'exérèse intervient. Deux théories s'affrontent : pour DAHLIN, l'envahissement médullaire ne dépassant pas 7 à 8 cm, il est inutile de sacrifier

l'articulation sus-jacente et l'amputation se fait dans le même segment de membre, pour les localisations fémorales, à mi-cuisse ou au tiers supérieur.

Cette opinion n'est pas partagée par DELANNOY et PADOVANI (1950). L'étude anatomo-pathologique de 50 pièces d'amputation d'ostéosarcomes a en effet prouvé que :

- l'extension médullaire, dans 20 % des cas, dépasse 7 à 8 cm au-delà de la tumeur macroscopiquement visible ;
- le taux de survie s'améliore si l'amputation est effectuée dans l'os sus-jacent.

Un travail de PHILLIPS et HIGINBOTHAM (1965) semble leur donner raison. Sur 50 ostéosarcomes de l'extrémité inférieure du fémur, le taux de survie à 5 ans est de 31 % dans les désarticulations de la hanche et de 8 % dans les amputations transfémorales.

TRIFAUD et MEARY (1972) se rangent à ce dernier point de vue.

- Enfin, la date de l'amputation, c'est-à-dire l'intervalle entre le premier signe et le traitement chirurgical, est un élément important du pronostic (beaucoup plus que l'intervalle premier signe - diagnostic). Paradoxalement, la survie est d'autant meilleure que l'on attend un peu pour intervenir.

Relevé par FERGUSSON en 1940, d'après le "Register of Bone Sarcoma" des U. S. A., ce résultat inattendu est retrouvé par TAVERNIER en 1950 : la survie moyenne est de 17 mois si l'amputation est précoce et de 45 mois si elle est retardée ou si l'on fait une simple résection.

Pour Mc KENNA, en 1966, 90 % des malades décédés ont été traités avant 6 mois à partir du premier symptôme et 55 % des survivants après ces 6 mois.

Et CEDERLOF, sur 41 cas, note une relation franche avec la précocité du traitement :

- Survie inférieure à 12 mois : 20 cas
Intervalle moyen 1er signe-amputation : 3,8 mois
- Survie 12 à 24 mois : 11 cas
Intervalle moyen 1er signe-amputation : 4,7 mois
- Survie supérieure à 24 mois
Intervalle moyen 1er signe-amputation : 6,8 mois.

Pour TRIFAUD et MEARY, "il apparaît presque indubitablement que le sursis accordé à l'amputation constitue un élément favorable du pronostic. Cette notion ne peut s'expliquer que par la mise en jeu de défenses organiques et repose, sans doute, sur un support immunologique. Très certainement et, indépendamment des progrès propres réalisés par les techniques d'irradiation modernes, elle a contribué à orienter beaucoup d'auteurs vers la chirurgie retardée après radiothérapie".

2.- L'irradiation en supervoltage :

Il existe 3 méthodes principales de radiothérapie de supervoltage à doses élevées des sarcomes ostéogéniques.

- A. La méthode d'irradiation massive à visée immédiatement pré-opératoire.
- B. La méthode d'irradiation fractionnée, réservant après un délai assez long mais variable, les chances de la chirurgie de principe.
- C. La méthode d'irradiation fractionnée sans chirurgie systématique, réservant l'amputation de nécessité.

- A. La méthode d'irradiation massive, mise au point en 1951 par FRANCIS, PHILLIPS, NICKSON, WOODARD, HIGINBOTHAM et COLEY, du MEMORIAL HOSPITAL de NEW YORK, consiste à administrer 12.000 rads en une semaine et à reconfier immédiatement le jeune malade au chirurgien en vue d'une amputation ou d'une désarticulation. Le délai qui sépare la fin de l'irradiation de l'acte opératoire n'est que de 1 à 2 jours.

Ce "procédé du marteau pilon", comme la qualifiait BACLESSE, cherche une sidération tumorale. Il ne s'appuie sur aucune base radiobiologique classique - puisque l'effet toujours retardé de l'irradiation n'a pas le temps de se manifester. D'inspiration chirurgicale, cette méthode fondée sur une idée purement théorique heurte toutes les données classiques de radiothérapie traditionnelle et, notamment, de radio-sensibilité. Les résultats à 5 ans, publiés en 1956, étaient les suivants :

- Irradiation massive + chirurgie immédiate : 9/34 soit 26 %
- Chirurgie d'emblée.....: 11/43 soit 25 %

TRAPEZNIKOF a publié en 1971 les résultats de son expérience en Russie. Après une longue période (1952-

1966) de chirurgie radicale d'emblée avec 10 survies à 5 ans, sur 106 cas, soit 9 %, il a adopté une technique très voisine de celle du MEMORIAL, consistant à distribuer au Cobalt une dose de 10.000 rads en 10 jours, l'amputation ayant lieu 5 jours plus tard. La méthode est employée depuis trop peu de temps en Russie pour qu'une statistique ait pu être présentée.

A priori, cette modalité brutale et à certains égards surprenante semble avoir peu de chances de donner des résultats meilleurs que la chirurgie d'emblée.

- B. La méthode des irradiations fractionnées à doses élevées en supervoltage, suivie de l'amputation de principe, a vu le jour au WESTMINSTER HOSPITAL de LONDRES, sous l'initiative de Sir STANFORD CADE en 1952. Les résultats ont été présentés par Stanley LEE et MACKENZIE en 1964 et 1971. Il s'agit du travail très homogène d'une même équipe de chirurgiens, d'anatomo-pathologistes et de radiothérapeutes.

Le principe de cette méthode repris récemment par Stanley LEE est le suivant :

- 80 % des malades meurent de métastases surtout pulmonaires,
- la plupart d'entre elles sont manifestes avant le 7ème mois.

"Pour les parents de l'enfant ou de l'adolescent porteur d'un ostéosarcome, la double tragédie d'une intervention mutilante majeure, rapidement suivie de l'apparition de métastases, peut être évitée par un plan thérapeutique comportant :

- . une irradiation à doses élevées étalées sur environ 8 semaines,
- . dans un 2ème temps, 8 à 9 mois plus tard, une amputation si aucune métastase n'a été détectée".

L'irradiation, faite avec des Rayons de 2 millions de volts, ou avec le télécobalt, distribue une dose tumorale de 7.000 à 8.000 rads, parfois 9.000 rads, à raison de 1.150 rads par semaine (en 5 séances de 230 rads). Les doses ont varié quelque peu et, dans une série récente, elles ont été ramenées à 6.000-7.000 rads à raison de 1.000 rads par semaine.

Le temps chirurgical, dont l'éventualité a été exposée dès le début aux parents du jeune malade, est réalisé en moyenne tardivement, après la période des 6 premiers mois si fertile en métastases, si aucun soupçon n'existe du côté pulmonaire. Le délai qui sépare l'acte opé-

ratoire de la fin de l'irradiation est d'ailleurs variable :

- parfois court (1 à 2 mois) si la douleur persiste très violente ou si le processus sarcomateux manifeste une continuation d'évolution,
- souvent plus long et alors fonction de l'état trophique du membre.

Enfin, dans un petit nombre de cas, l'amputation a pu être évitée et certains malades ont guéri en conservant un membre utilisable. Stanley LEE et MACKENZIE insistent sur le fait que l'amputation a été évitée une fois sur deux (59/119). La contre-indication résidait chez 42 patients dans la découverte de métastases.

Indications et contre-indications chirurgicales sont précisées dans le Tableau I :

TABLEAU I

Statistique du WESTMINSTER HOSPITAL - 1964 -

(119 cas)

<u>Chirurgie après irradiation :</u>		<u>Abstention chirurgicale après irradiation :</u>	
De principe	32	Métastases	42
		Chirurgie refusée ou irréalisable	10
De nécessité :		Mort d'affection intercurrente	2
- évolution tumorale	24		
- troubles trophiques	4	De principe (bon résultat fonctionnel de la Radiothérapie)	5
60		59	

Les résultats de Stanley LEE et MACKENZIE méritent une toute particulière attention car ils représentent la première statistique d'association radio-chirurgicale conduite de manière homogène sur une grande échelle. Elle a de plus le grand intérêt de se rapporter à une période récente (1952-1966), alors que les grandes statistiques chirurgicales américaines remontent à une

lointaine époque : DAHLIN (1909-1964), Mac KENNA (1925-1955) et il est logique de penser que, pendant ces très longs laps de temps, les indications thérapeutiques et techniques ont quelque peu évolué.

TABLEAU II

Statistique du WESTMINSTER HOSPITAL (LONDRES)

Guérison à 5 ans

1964	20 / 92	Soit : 21,8 %
1971	41 / 187	Soit : 21,9 %

Les résultats ont été particulièrement favorables dans les localisations fémorales (30 % de survie contre 12 à 20 % habituellement), mais moins favorables dans les localisations tibiales (16 % contre 30 % pour DAHLIN).

Ces chiffres font dire à Stanley LEE "qu'une bonne radiothérapie est en mesure de détruire totalement quelques sarcomes ostéogéniques et par là d'en assurer la guérison clinique", parfois sans séquelles fonctionnelles trop marquées.

Les études histo-pathologiques effectuées par MACKENZIE suggèrent que cette stérilisation peut se produire dans une proportion qui se situe entre 1/3 et la moitié des cas. Par contre, dans au moins 1/3 des cas, le microscope met en évidence des reliquats tumoraux qui paraissent viables, bien qu'il n'existe pas de critère de certitude dans l'estimation de la viabilité des cellules.

Outre cette statistique, qui par son importance demeure la base de toute l'argumentation de la radiothérapie première, d'autres travaux s'inspirant des mêmes principes ont été publiés.

SWEETNAM, KNOWELDEN et SEDDON ont réuni 192 observations contrôlées émanant de différents instituts anglais (1971) et comparé les résultats des 3 techniques :

TABLEAU III

(SWEETNAM)

<u>Mode de Traitement</u>	<u>Nombre de cas</u>	<u>Taux de guérison à 5 ans</u>
Amputation	61	23 %
Radiothérapie	51	11, 8 %
Irradiation + Chirurgie	80	27, 5 %

Dans cette statistique, plusieurs faits méritent d'être relevés. L'âge a une incidence pronostique dans le groupe de radiothérapie seule avec 7 % avant 20 ans contre 37 % entre 20 et 59 ans ; alors que, pour les 2 autres modes thérapeutiques, les chiffres sont comparables quel que soit le groupe d'âge.

Parmi les 80 patients traités par irradiation première et chirurgie de principe, les résultats, comme il est facile de la prévoir, sont très influencés par le délai qui s'est écoulé entre l'irradiation et l'amputation.

TABLEAU IV

(SWEETNAM)

<u>Délai entre irradiation et chirurgie :</u>	<u>Taux de guérison :</u>
1 - 4 semaines	16 %
2 - 5 mois	31 %
+ de 6 mois	47 %

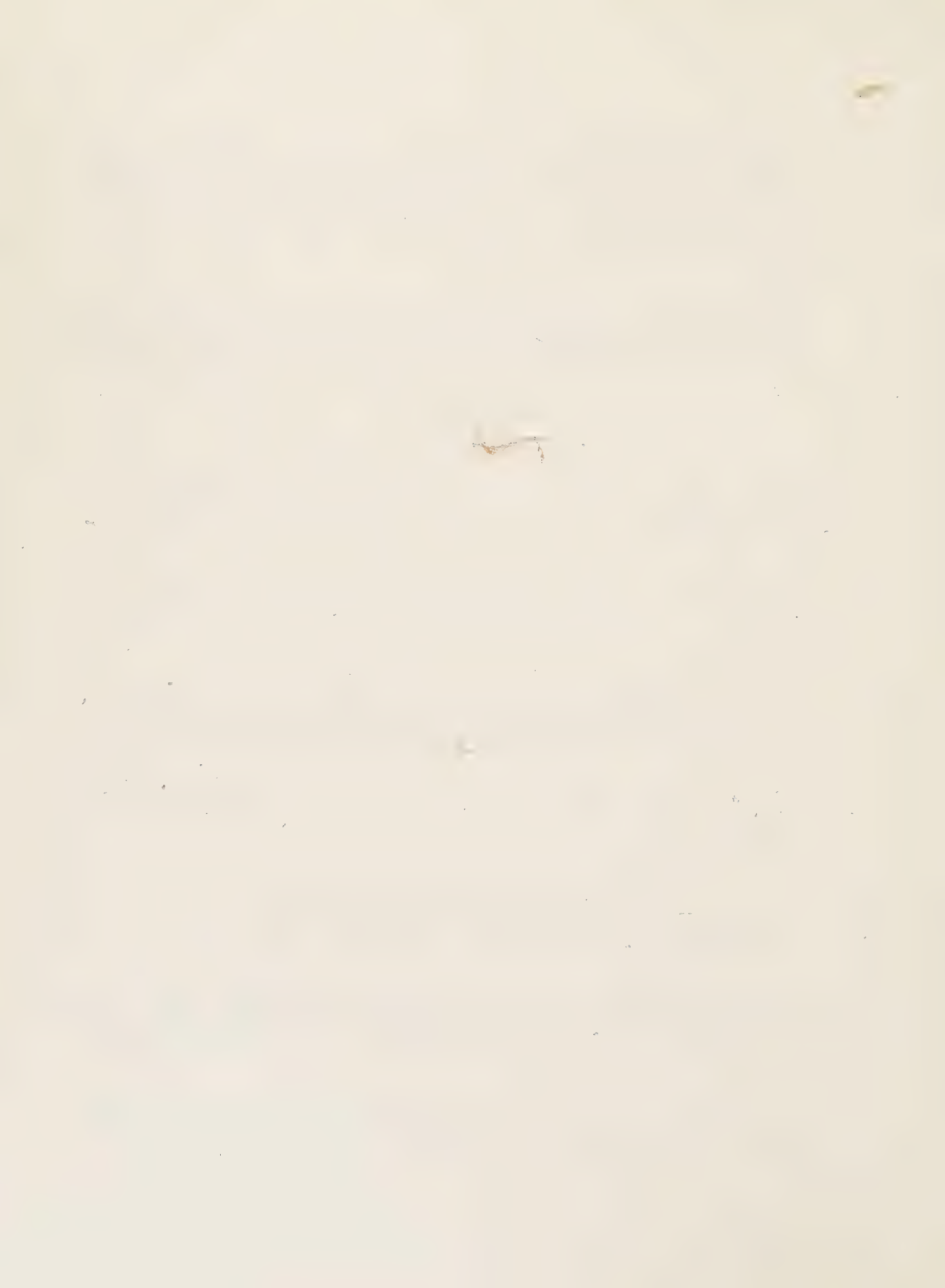
Cette amélioration du pronostic témoigne de la sélection naturelle qui s'exerce par l'apparition de métastases au cours des premières semaines et des 6 premiers mois.

Dans le même esprit, on peut retenir les statistiques suivantes :

- E. POPPE (Oslo)..... 14 / 90
- T. L. PHILLIPS et SHELINE (San Francisco)..... 4 / 19
- FARREL et RAVENTOS (Philadelphie)..... 5 / 16
- B. WINDEYER et S. DISCHE (Middlesex Hospital).. 8 / 18

Dans le travail de POPPE, il est intéressant de noter que, comme au WESTMINSTER HOSPITAL, la moitié des patients (45) n'ont pas subi d'amputation du fait de l'apparition de métastases durant l'irradiation ou dans les premiers mois.

Telles sont les principales données statistiques concernant cette forme d'association radio-chirurgicale.



C. La méthode d'irradiation à visée radicale sans chirurgie de principe.

Décrite par BACLESSE dès 1932, cette méthode qui procède d'une autre conception, est toujours employée à la Fondation CURIE comme en témoignent les publications de BATAINI et ENNUYER (1967), de CALLE et MAZABRAUD (1971).

A LYON, au Centre Léon-Bérard, elle a été la règle de conduite depuis 1958.

Elle recourt à des doses plus élevées que précédemment, entre 8.000 et 10.500 rads et vise :

- à contrôler localement la tumeur ;
- à retarder autant que faire se peut la décision chirurgicale ;
- à étudier d'après l'évolution clinique et les pièces opératoires les chances de stérilisation du sarcome ;
- à analyser les troubles trophiques graves, inévitables à de telles doses, et à voir en quelle mesure on peut en atténuer l'incidence, en diminuant les doses sans perdre de vue l'objectif principal.

Pour BATAINI et ENNUYER, le fait de n'intervenir qu'à la demande et très tardivement, après le 12ème mois en moyenne, ne semble pas devoir augmenter la fréquence des métastases. La statistique du WESTMINSTER HOSPITAL montre bien qu'il existe pour les sarcomes ostéogéniques une véritable pré-déterminisme.

Le pronostic, comme bien souvent en cancérologie, est fonction du génie évolutif propre à la tumeur envisagée, ou aux relations hôte-tumeur, qui conservent leur mystère total.

CALLE et MAZABRAUD rappellent qu'après la radiothérapie, plusieurs éventualités peuvent se produire :

- apparition précoce de métastases s'accompagnant ou non de récurrence locale ; c'est malheureusement le cas le plus fréquent ;
- non stérilisation ou récurrence locale sans métastase radio-clinique. Une intervention doit être pratiquée soit au-dessus de l'articulation sus-jacente à la tumeur, soit, comme le préconisent DAHLIN et CONVENTRY (1967), 7 à 8 cm au dessus de la zone irradiée ;

- guérison apparente du processus sarcomateux mais troubles trophiques graves, imposant l'amputation ;
- guérison apparente sans complications trophiques graves, compatible avec la conservation d'un membre utile, surveillance simple.

Cette technique de radiothérapie première isolée réservant les possibilités d'une chirurgie non systématique, est pratiquée par un certain nombre d'auteurs avec des variantes qui peuvent porter, soit sur la dose-tumeur, soit sur l'étalement, soit sur le volume irradié ou la morphologie des champs.

A LYON, les doses distribuées durant les années 1958-1966 étaient de l'ordre de 10.000 rads à 10.500 rads, en 8 à 9 semaines, en télécobalt. Les radiothérapeutes étaient conscients des graves dommages trophiques qu'une telle irradiation ne manquerait pas d'engendrer à plus ou moins long terme, mais ils cherchaient à éprouver les possibilités de stérilisation locale du sarcome ostéogénique.

Depuis 5 ans, les doses ont été ramenées autour de 9.000 rads, avec le même étalement, et l'on a essayé de concilier le contrôle local et la conservation du membre irradié en atténuant, par certaines précautions techniques, les complications trophiques, cause habituelle de l'amputation différée.

L'irradiation en télécobalt d'un sarcome ostéogénique d'un membre à une dose de 9.000 rads impose une technique minutieuse et précise.

Les dimensions des champs sont définies d'après les données radio-cliniques. Pour une tumeur de la métaphyse inférieure du fémur, par exemple, la limite inférieure sera l'interligne articulaire du genou, la limite supérieure sera fixée arbitrairement à 7 ou 8 cm au-dessus de la zone d'extension diaphysaire de la tumeur.

Pour distribuer une dose homogène au volume-cible, on peut faire appel à 2 ou 4 portes d'entrée : antérieure et postérieure ; latérale externe et latérale interne. Les portes d'entrée latérales ont l'avantage de permettre d'utiliser quelques artifices qui faciliteront la protection partielle des parties molles superficielles et des masses musculaires antérieures et postérieures (compression latérale, blocs de plomb adaptés à la morphologie de la tumeur).

Le volume-cible peut être réduit à 6.000 rads pour les tumeurs à localisation excentrique ou périphérique, la

fin du traitement étant centrée sur le dessin radiologique de la tumeur.

La dose profonde par semaine se situe entre 1.100 rads et 1.400 rads, répartie sur 6 jours de préférence et distribuée en alternant rigoureusement les portes d'entrées.

La peau est l'objet d'une particulière attention. Au début, la cicatrice de biopsie est partiellement protégée. Toute bande adhésive est proscrite. Après 6.000 rads, des onctions avec crème vitaminée sont faites régulièrement pour atténuer la réaction cutanée qui ne doit pas atteindre l'épidermite exsudative.

L'ensemble du traitement n'excède pas 8 à 9 semaines.

La tolérance est très bonne, tant du point de vue local que général. 4 fois sur 5, la douleur cède au bout de 2 semaines et la croissance tumorale est stoppée vers le 20ème ou 25ème jour. Les incidents sont peu nombreux. On assiste parfois à une réaction liquidienne de l'articulation voisine pouvant imposer une ponction avec ré-injection d'hydrocortisone. L'état général, avec l'apaisement des algies, le retour du sommeil, a tendance à s'améliorer. Il n'existe pas de problèmes de tolérance sanguine.

Seul un petit groupe de patients porteurs de tumeurs, soit très volumineuses, soit d'une radio-résistance particulière, ne sont pas calmés et la tumeur continue à progresser. C'est là une bonne indication de chimiothérapie intra-artérielle (dont il sera question par ailleurs), mais on doit considérer cette mauvaise réponse à une irradiation bien conduite comme un signe de très fâcheux pronostic et d'une malignité particulière.

Parallèlement à l'évolution clinique locale en général favorable, l'étude radiologique en cours d'irradiation montre précocement ou tardivement une délimitation des zones d'envahissement des parties molles. Les contours de la tumeur, au début très flous, se condensent ; une certaine tendance à l'enkystement apparaît qui, bien souvent, se poursuivra plusieurs mois durant. Mais, la structure générale de la tumeur ne sera pas sensiblement modifiée. Les grandes zones d'ostéolyse ne se comblent pas, les plages d'éburnation ne s'atténuent pas. Certaines d'entre elles apparaîtront dans la cavité médullaire en des points apparemment indemnes au début. L'image centrale de la tumeur conserve bien souvent son caractère anarchique.

C'est dans ces conditions que le malade sera, par la suite, soumis à une surveillance attentive clinique et radio-tomographique, au triple point de vue :

- du dépistage des métastases ;
 - du statut local de la tumeur ;
 - des troubles trophiques éventuels.
- Le dépistage des métastases pulmonaires est affaire de radiologie et la moindre image suspecte intra-pulmonaire mérite une étude minutieuse en coupes. Les métastases osseuses se signalent souvent par la douleur, mais peuvent être détectées par le bilan osseux systématique, radiologique ou scintigraphique (Sr 87 ou Fluor 18).
- La surveillance locale de la tumeur est délicate ; elle consiste essentiellement à comparer, chaque mois, le statut clinique et les détails de l'aspect radiologique. La reprise évolutive est signée, dans la majorité des cas, sur le plan clinique, par l'augmentation de volume ou la déformation insolite de la région tumorale, sur le plan radiologique par le développement de foyers lytiques ou l'apparition d'images satellites, qui bouleversent la tendance à l'enkystement observée après l'irradiation. L'appréciation de la reprise évolutive est parfois délicate et des erreurs peuvent être faites par excès ou par défaut, comme le rappelle LEE.

Il n'existe pas de grandes statistiques dépassant 100 cas se rapportant à cette méthode.

Les résultats de la Fondation CURIE, publiés récemment par CALLE et MAZABRAUD, sont les suivants :

Statistique de la Fondation CURIE

Irradiation sans chirurgie systématique

Guérison clinique à 5 ans

8 / 45

28 malades ont présenté une métastase précoce,

13 ont été opérés à la demande,

- soit pour non stérilisation (7 cas dont 2 guéris)
- soit pour une récurrence survenue de 18 à 36 mois après la fin de l'irradiation (2 cas)
- soit pour complication trophique grave survenue de 7 mois à 6 ans après le traitement (4 cas dont 2 guéris).

4 restent guéris par radiothérapie seule.

Parmi les 8 cas en état de guérison clinique à 5 ans, 5 observations se rapportent à la période de radiothérapie conventionnelle, 3 à l'époque récente du télécobalt, 3 amputations tardives ont été effectuées après 6 ans et 9 ans pour récurrence, après 27 ans, pour troubles trophiques.

Finalement, 1 seul des 8 patients n'a pas subi d'amputation. Il était porteur d'un sarcome de l'humérus et demeure guéri avec certaine limitation des mouvements du membre supérieur et une fracture.

A LYON, au Centre Léon-Bérard, de 1958 à 1970, 44 sarcomes ostéogéniques ont été traités par irradiation à doses très élevées sans chirurgie systématique. Les coupes histologiques des cas favorables ont été soigneusement revues, non seulement à LYON (FEROLDI, VAUZELLE), mais également par A. MAZABRAUD (PARIS) et par le Comité Néerlandais du Registre des Tumeurs, qui les ont toutes authentifiées.

Les résultats à 5 ans sont les suivants :

Centre Léon-Bérard - 1958 - 1965
J. PAPIILLON et L. DUTOU

Sur 30 cas :

En vie (indemne) 9
Décédés 21 : 20 de métastases
1 de septicémie liée à la chimio-
thérapie intra-artérielle.

Parmi ces 30 malades, 20 n'ont pas été amputés, du fait de la précocité de la diffusion le délai moyen de dépistage d'une métastase a été de 5 mois. L'amputation n'a été effectuée que dans 10 cas (1/3 des cas) et presque toujours fort tardivement (délai moyen : 23 mois). Le motif de l'amputation, le résultat de l'étude histo-pathologique de la pièce opératoire et les résultats éloignés figurent dans le tableau suivant :

AMPUTATIONS : 10 / 30

		Histo- logie	En vie
Evolution	1	+	1
Troubles Trophiques	5	3 0 2 ?	4
Fractures	4	4 0	4

+ = histologie positive : tumeur en activité
0 = histologie négative : tumeur stérilisée

Tous les malades guéris de 5 à 13 ans ont été amputés. Aucun n'a présenté d'évolution tardive.

Les résultats en fonction de la localisation montrent que les meilleurs résultats ont été obtenus pour les tumeurs du tibia.

Localisation et survie à 5 ans

Fémur	4 / 17
Tibia	3 / 5
Péroné	1 / 1
Radius	0 / 1
Humérus	<u>1 / 6</u>
	9 / 30

L'âge des malades guéris s'inscrit entre 13 et 27 ans. Les âges extrêmes du groupe de patients allaient de 5 à 39 ans. L'âge moyen des succès (18 ans) était superposable à celui de l'ensemble du groupe (17 ans).

Dans cette série de malades, les doses distribuées étaient très élevées (supérieures à 9.500). Ainsi s'expliquent d'une part l'importance des complications trophiques observées et le taux considérable de pièces opératoires où aucun élément sarcomateux apparemment actif n'a pu être retrouvé.

Dans la période plus récente, tenant compte de la première expérience, les doses ont été ramenées autour de 9.000 rads en 8 semaines.

Parmi les 14 patients ayant un recul de 1 à 4 ans :

- 7 sont décédés, dont 1 seul amputé ;
- 3 sont en vie porteurs de métastases, dont 2 amputés ;
- 4 sont en vie indemnes de métastase.

Parmi ces 4, 1 seul a été amputé, les 3 autres conservent un membre utile avec des manifestations trophiques modestes qui font espérer que certains d'entre eux pourront échapper à la chirurgie radicale.

Ces 2 statistiques, quoique modestes par l'effectif des malades traités, confirment la possibilité avec la radiothérapie de haute énergie de contrôler un nombre appréciable de sarcomes ostéogéniques des os longs.

METHODES ANNEXES SUSCEPTIBLES DE RENFORCER L'ACTION DE L'IRRADIATION

A./ Chimiothérapie intra-artérielle :

Dans de nombreux Instituts la chimiothérapie a été utilisée en combinaison avec l'irradiation. Stanley LEE a employé la Mitopodozide en infusion artérielle, sans qu'il soit possible d'affirmer la valeur de cette méthode.

A LYON, M. DARGENT, M. MAYER et J. COLON ont utilisé d'abord le Méthotrexate intra-artériel (400 mgs) chez 10 malades. Le résultat clinique est immédiat sur la douleur et la croissance tumorale. Cette série a été interrompue à la suite d'un accident septicémique.

Actuellement, on fait appel à l'Alkéran qui a l'avantage d'une injection unique pouvant être répétée à un intervalle de 20 jours.

L'Alkéran donne, lui aussi, une sédation locale remarquable. Son injection est dépourvue de nocivité appréciable et il est possible de l'employer systématiquement, notamment dans les formes hyper-algiques.

B./ Hypoxie :

Dans le but de modifier les conditions de radio-sensibilité différentielle entre tumeur et parties molles, certains auteurs ont pu être tentés d'utiliser l'Hypoxie, qui diminue la vulnérabilité des structures saines, sans modifier celle du sarcome. Herman SUIT (M. D. Anderson Hospital de HOUSTON) a cherché par cette méthode à réduire l'importance des séquelles trophiques de l'irradiation.

Créant l'anoxie à l'aide d'un tourniquet, il a irradié à une dose de 8.000 à 16.000 rads en 23 à 50 jours par séances de 1.000 rads à la tumeur, deux jours successifs par semaine.

Comparés à une série témoin, il ne semble pas que cette hypoxie ait modifié les conditions trophiques secondaires à cette irradiation violente et tous les malades sans métastases ont dû être amputés.

Ainsi, jusqu'à présent, parmi ces méthodes de recherche, appliquées à des groupes de malades peu importants, aucune n'a fourni de témoignage objectif de sa supériorité. Il est sans doute trop tôt pour juger. Mais l'action focale

de la chimiothérapie est si spectaculaire que la poursuite des recherches dans ce sens apparaît souhaitable.

C./ Irradiation prophylactique des poumons :

Puisque les métastases sont avant tout pulmonaires et qu'un fort pourcentage est déjà présent à l'échelon microscopique au stade du diagnostic de la tumeur, certains auteurs se basent sur les notions de radio-biologie et de cycle cellulaire pour essayer de les détruire, tant qu'elles n'ont pas atteint un certain volume. L'irradiation de la totalité des 2 champs pulmonaires, à dose nettement inférieure à celle appliquée sur la lésion primitive, est capable, théoriquement, de stériliser 15 à 20 % de ces métastases, sans préjudice majeur pour le tissu pulmonaire sain. En l'absence de stérilisation, une prolongation non négligeable de la survie est également escomptée.

ABBATUCCI a prôné cette méthode pour la première fois en France et pense qu'une dose correspondant à "Nominal single dose 750 rads", soit 4 fois 325 rads en une semaine, est efficace, sans entraîner de troubles pulmonaires importants.

Il est trop tôt actuellement pour juger cette thérapeutique qui fait l'objet d'un protocole d'étude à l'échelon européen par l'O. E. R. T. C.

CONCLUSION : JUSTIFICATION DE L'IRRADIATION PREMIERE :

Il est actuellement possible, sur la base des statistiques rapportées plus haut, de faire le point sur l'efficacité de la radiothérapie de supervoltage appliquée aux sarcomes ostéogéniques des os longs. Il est démontré que cette irradiation est en mesure d'arrêter l'évolution de la plupart des sarcomes ostéogéniques des os longs et d'en stériliser près de 50 %.

Ce fait est nouveau et il est nécessaire d'en prendre conscience dans l'étude des indications thérapeutiques vis-à-vis de ce type de tumeur.

A l'époque de la radiothérapie conventionnelle à 200 kV, dont l'efficacité était notoirement insuffisante, on pouvait faire à l'irradiation le grief de laisser en place une tumeur dont le potentiel métastatique demeurerait actif dans la période d'attente de la chirurgie radicale.

A l'époque de la télécobalto-thérapie, ce grief est difficilement recevable. La statistique du Westminster Hospital en apporte le démenti.

Le problème se pose désormais dans les termes suivants :

- près de 80 % des malades meurent de métastases, surtout pulmonaires dans les tout premiers mois. Or, on ne peut plus ignorer l'importance des phénomènes immunitaires dans l'ostéosarcome, que l'on peut supposer à défaut de les avoir clairement élucidés.

Dans cette tumeur très vasculaire, les métastases sont présentes initialement dans 60 à 80 % des cas, à l'échelle microscopique. Pourquoi se développeront-elles chez certains et non chez d'autres ? Tout se passe comme s'il existait, chez les uns et non chez les autres, une capacité de l'organisme de se défendre contre ces foyers latents.

Depuis la découverte, en 1966, par Miriam FINKEL et ses collaborateurs, d'un virus responsable de l'ostéosarcome chez la souris, les notions de conflit anticorps-antigène tumoral, et de relation hôte-tumeur commencent à prendre corps.

Déjà des essais thérapeutiques se basant sur l'existence hypothétique d'un virus chez l'homme et la stimulation de la réponse à l'antigène sont en cours, au Sloan Kettering Institute de New-York, plutôt encourageants :

sur 12 ostéosarcomes traités chirurgicalement et à qui l'on a injecté, ensuite, des extraits acellulaires de leur tumeur, le Dr SOUTNAM et ses collaborateurs observent 7 survies à 50 mois, soit 55 % à 4 ans.

Dans cette hypothèse, nous pouvons citer l'opinion de C. JASMIN et G. MATHE (1972) : "l'apparition rapide et très fréquente de métastases pulmonaires après les amputations précoces, suggère que ces amputations pourraient être responsables d'un déficit immunitaire. Dans cette même perspective, le maintien en place de la tumeur, son attaque par irradiation, quel que soit le résultat local obtenu, et même si l'exérèse doit être finalement pratiquée, apparaît plus favorable, permettant aux défenses immunitaires de bloquer plus longtemps et plus souvent le développement métastatique".

"Ne peut-on penser que la suppression précoce et brutale de la tumeur empêche la constitution d'un capital immunitaire humoral et cellulaire, et que les îlots métastatiques en place ont alors tout loisir de se développer sans entraves ?"

Le délai imposé par une radiothérapie bien faite ne coûte, comme le souligne Stanley LEE, aucune vie qui aurait pu être sauvée, car les patients qui développeront des métastases précoces les ont, semble-t-il, déjà lors du diagnostic et les moyens thérapeutiques actuels ne sont pas en mesure d'en modifier l'évolution fatale.

La chirurgie d'emblée ne peut être tenue pour la seule thérapeutique à visée curative des sarcomes ostéogéniques des membres. L'association radiothérapie de haute énergie à doses élevées - chirurgie différée donne des résultats comparables aux meilleurs succès chirurgicaux.

Sarcomes ostéogéniques des os longs

Survie à 5 ans

CHIRURGIE	. DAHLIN (1909-1964)	77/239	23,7 %
	. Mac KENNA (1925-1955)	17/ 82	20,8 %
RADIOOTHERAPIE			
+ CHIRURGIE			
DE PRINCIPE	. Stanley LEE	41/187	21,9 %

Ainsi, lors de la décision thérapeutique, deux positions peuvent se discuter à égalité :

- l'amputation d'emblée ;
- l'association Radiothérapie - Chirurgie.

A l'actif de l'irradiation première, on peut retenir le fait que 50 % des patients au minimum ne seront pas amputés en raison de la sélection naturelle qui s'exerce du fait du développement rapide de métastases dès les premiers mois.

Ces amputations devenues inutiles par la diffusion néoplasique sont évitées et c'est là un argument psychologique non négligeable. S'il est toujours pénible de proposer une thérapeutique mutilante, même en cancérologie, le problème se pose très différemment si l'indication est posée après un long délai, à une période où un tri naturel s'est effectué parmi les malades et où l'amputation a bien des chances d'être curatrice.

Lorsque l'amputation est imposée tardivement - aux yeux du jeune patient et de ses parents - un traitement conservateur a été tenté et la sanction radicale est rendue nécessaire par les manifestations locales, tumorales ou trophiques, qui en facilitent l'acceptation.

L'association radiothérapie-chirurgie doit-elle être conçue suivant le principe d'une chirurgie de principe, ce qui sous entend une irradiation à une dose de 7.000 à 8.000 rads, ou suivant la politique de la chirurgie de nécessité, ce qui suppose une irradiation à doses plus élevées de l'ordre de 9.000 rads ?

C'est là une affaire d'école et, d'ailleurs, la différence entre ces 2 options n'est pas aussi tranchée qu'on l'imagine. En effet, certaines tumeurs particulièrement rebelles imposent une amputation précoce de nécessité dès les 4 ou 5 premiers mois, même si un délai plus long avait été prévu. A l'inverse, certaines tumeurs ont une évolution spécialement favorable sous radiothérapie et dans la statistique du Westminster Hospital, 6 malades guéris à plus de 5 ans conservent un membre parfaitement utilisable, alors que le principe même d'une chirurgie systématique avait été envisagé.

La politique de l'amputation de nécessité après une irradiation à doses suffisantes a pour le radiothérapeute l'intérêt :

- de donner une idée aussi exacte que possible de l'efficacité ultime de l'irradiation ;
- d'étudier les troubles trophiques dans leurs différents degrés ;
- de donner au patient une chance de traitement non mutilant.

Les moyens modernes d'irradiation (radiation de haute ou de très haute énergie), l'amélioration des techniques, sont, sans doute, en mesure de permettre de réaliser dans un faible pourcentage de ces cas de tels traitements conservateurs.

Le volume de la tumeur, sa topographie, son type histologique (ostéofibrosarcome) peuvent jouer un rôle dans les chances de la conservation.

La chimiothérapie intra-artérielle est-elle en mesure d'intervenir favorablement ? Il est trop tôt pour le dire. On doit cependant reconnaître que certains anti-mitotiques tels que le Melphalan ne paraissent pas comporter d'inconvénients majeurs et que leur action focale n'est pas négligeable sur la croissance tumorale et sa symptomatologie.

En conclusion, on doit retenir que chirurgie et radiothérapie ne sont que des méthodes d'action locale, mal adaptées au traitement d'une tumeur hautement diffusante et souvent déjà diffusée. L'association d'une bonne irradiation et d'une chirurgie différée n'a pas d'autre prétention que :

- de donner au patient au moins autant de chances de guérison à 5 ans que l'amputation d'emblée ;
- d'éviter plus de 50 % des amputations, rendues inutiles du fait de l'extension métastatique précoce.

LE CHONDROSARCOME

De toutes les tumeurs osseuses malignes primitives, le chondrosarcome est celle qui a le meilleur pronostic, à l'exclusion de lésions exceptionnellement rencontrées, tel le sarcome juxta-cortical.

Elle est aussi la plus difficile du point de vue de l'anatomo-pathologiste : non dans les formes très malignes, mais dans les tumeurs "frontière" où il peut être impossible de trancher entre malignité et bénignité.

DEFINITION HISTOLOGIQUE :

Le chondrosarcome est une prolifération de chondrocytes fabriquant du tissu cartilagineux en quantité plus ou moins abondante, et dont la malignité est, soit évidente, soit très difficile à affirmer. LICHTENSTEIN et JAFFE, en 1943, ont proposé des critères cytologiques de malignité, actuellement reconnus par tous, et qui permettent de laisser moins de place à l'incertitude dans le dernier cas.

Selon ces critères, est un chondrosarcome toute tumeur où l'on note la présence, à distance des zones de nécrose, de calcification ou d'ossification :

- d'un assez grand nombre de cellules au noyau "dodu" et dense ;
- ou de quelques cellules avec deux noyaux comme ci-dessus ;
- ou de chondrocytes géants à noyau unique ou multiple, ou avec des touffes de chromatine.

Ce sont les atypies nucléaires essentiellement qui permettront de faire le diagnostic. Malgré cela, il reste un certain pourcentage de tumeurs où l'on ne peut se prononcer, qui sont qualifiées de "suspectes" et imposent, bien sûr, une surveillance rigoureuse. Sur les 20 chondrosarcomes biopsiés, traités au Centre Léon-Bérard, dans 3 cas le diagnostic avait été celui de chondrome bénin très suspect ; la radiographie ne laissait aucun doute, ou bien l'évolution, avec des récives multiples, était caractéristique du chondrosarcome.

Quand la prolifération chondroblastique est intense, on doit éliminer deux affections bénignes où elle s'observe également : le chondroblastome bénin et, surtout, le fibrome chondro-myxoïde.

Il est souvent nécessaire de faire appel au contexte clinique et radiologique (en particulier au siège de la tumeur, à l'aspect plus ou moins franc de ses limites, à la présence ou non de calcifications intra-tumorales), car ces tumeurs contiennent parfois des cellules très proches des cellules sarcomateuses.

Le sarcome ostéogénique à différenciation chondroblastique est la tumeur la plus proche des sarcomes chondroblastiques très malins ; une biopsie large, avec d'importants échantillons tumoraux, permet une recherche exhaustive de la néo-ostéogénèse et met à l'abri des erreurs de diagnostic.

Plusieurs classifications ont été proposées, afin de différencier le pronostic et d'adopter avec plus de précision la thérapeutique. Celle de BRODERS, en 5 degrés de malignité croissante, est assez complexe. La classification plus simple d'O'NEAL et ACKERMAN (1951) en 3 degrés présente un réel intérêt :

1er_degré : tumeurs les plus différenciées : lésions "frontière", de malignité difficile à établir ;

2ème_degré : la malignité est certaine ; la tumeur est assez différenciée, avec du tissu cartilagineux en quantité appréciable ;

3ème_degré : prolifération chondroblastique très maligne.

Cette aggravation de la malignité avec les degrés histologiques admet quelques restrictions. Ainsi que le font remarquer BARNES et CATTO, elle peut être atténuée ou exacerbée selon le siège de la lésion : les sarcomes chondroblastiques des extrémités (petits os de la main...) se conduisent comme des tumeurs bénignes ; les chondrosarcomes des ceintures sont souvent plus agressifs que leur apparence histologique ne le laisserait supposer.

ASPECTS CLINIQUES, RADIOLOGIQUES et EVOLUTIFS :

22 malades ont été traités au Centre Léon-Bérard, de 1958 à 1971. A l'exception de deux malades, le diagnostic reposa toujours sur une preuve histologique, par biopsie chirurgicale dans tous les cas.

I. ETIOLOGIE :

La majorité des chondrosarcomes sont primitifs et surviennent sur un os préalablement sain. Un faible pourcentage est secondaire et correspond à la dégénérescence d'une tumeur cartilagineuse bénigne. (DAHLIN en rapporte 35 sur 334 malades, soit environ 10 %).

Cette transformation maligne apparaît plus volontiers dans les tumeurs multiples : la maladie exostosante familiale surtout, et la chondromatose ou maladie d'OLLIER.

JAFFE évalue le risque de dégénérescence à une chance sur sept et une chance sur trois, respectivement, pour ces deux affections. L'ostéochondrome solitaire est assez souvent en cause : DAHLIN le retrouve 13 fois sur 35 à l'origine de chondrosarcomes secondaires.

La dégénérescence du chondrome bénin est discutée ; à plus forte raison lorsqu'il siège au niveau du tronc, des ceintures, ou du segment proximal des os longs. Pour ACKERMAN, on ne doit pas parler de chondrome bénin dans de telles localisations, mais de lésion suspecte, "frontière". DAHLIN est plus catégorique encore ; il n'y a pas de chondrome bénin des ceintures, il n'y a que des chondrosarcomes à malignité atténuée.

Sur les 22 cas rapportés ici, 2 correspondent à la dégénérescence d'une maladie exostosante familiale (dont un n'eut pas de confirmation histologique) ; chez un troisième malade, sur l'aspect radiologique uniquement, on avait parlé de chondrome de l'aile iliaque 5 ans avant le chondrosarcome ; dans un autre cas, le diagnostic de chondrosarcome fut porté 4 ans après celui de "chondrome suspect" de l'extrémité supérieure de l'humérus : faut-il parler de dégénérescence ou de chondrosarcome "frontière" ?

II. CONTEXTE CLINIQUE :

- Age : Cette tumeur peut survenir à tout âge. Cependant, elle est exceptionnelle avant 20 ans et s'observe plus volontiers de 50 à 70 ans. L'âge moyen des 22 observations du Centre Léon-Bérard était de 43 ans et les âges extrêmes étaient de 15 à 68 ans.

Il existe une légère prédominance masculine.

- Localisation : le chondrosarcome siège avec prédilection aux ceintures, sur les extrémités proximales des membres, et les os plats du tronc (2 fois plus souvent que sur les autres segments des membres).

CHAVANNE, CALLE et SCHLIENGER ont fait une étude cumulative des localisations, totalisant 532 cas de chondrosarcomes rassemblés par MAC KENNA (1966 : 161 cas), DAHLIN (1963 : 288 cas), LINDBOM (1961 : 39 cas), et eux-mêmes (FONDATION CURIE, 1970 : 44 cas). Par ordre de fréquence, le

III. ASPECTS RADIOLOGIQUES :

Ils sont extrêmement évocateurs, pratiquement pathognomoniques, dans le cas d'une tumeur évoluée : autant le diagnostic histologique est délicat, autant la radiologie peut être d'une grande aide au diagnostic. Au stade initial de la tumeur, ils sont moins francs.

On distingue deux types de chondrosarcomes, suivant la topographie par rapport à l'os intéressé : les tumeurs périphériques et les tumeurs centrales.

1.- Les chondrosarcomes périphériques sont les moins fréquents, mais certainement ceux dont on peut faire à coup sûr le diagnostic sur la simple radiographie :

- initialement, la tumeur répond à une opacification des parties molles, au sein de laquelle existe un piqueté de petites calcifications punctiformes, séparées les unes des autres, si minimes parfois qu'il est utile de faire des films à rayons mous, ou de les rechercher à la loupe ; la base corticale d'implantation de cette tumeur est à peine modifiée, floue, imprécise.
- à un stade plus avancé, l'aspect est celui d'une tumeur volumineuse (pouvant atteindre 15 cm et plus), à point de départ osseux et développement dans les parties molles, avec une zone centrale très dense et calcifiée dans laquelle on ne distingue aucun détail, et, en périphérie, des calcifications indépendantes les unes des autres, de forme variable (arrondies, polylobées, arciformes, linéaires, incurvées), souvent groupées en mottes, dont le nombre et la dimension vont en décroissant au fur et à mesure que l'on s'éloigne du centre de la tumeur, jusqu'à la limite même de cette tumeur, qui est irrégulière et indiscernable.
- dans le cas particulier des chondrosarcomes secondaires à une exostose, outre l'augmentation récente et trop rapide de volume (mais on ne dispose pas toujours de clichés antérieurs), c'est la modification des contours de l'exostose (nets et précis quand celle-ci est bénigne), qui est caractéristique : le bord s'estompe, devient flou ; la transition se fait indistinctement entre l'exostose et les parties molles et, surtout, la présence de calcifications analogues à celles précédemment décrites est caractéristique.

2.- Les chondrosarcomes centraux ne sont pas toujours d'un diagnostic aussi aisé. Un élément est toujours présent, l'ostéolyse, sous forme d'une lacune plus ou moins étendue.

due, aux contours imprécis et irréguliers :

- dans moins d'un cas sur deux (CHAVANNE et CALLE, LINDBOM), le diagnostic sera posé d'après la seule radiographie, sur l'association de deux signes très évocateurs :
 - . la présence, au sein de cette zone lacunaire, des calcifications en motte caractéristiques d'une lésion cartilagineuse ;
 - . la modification de la corticale qui peut être amincie (voire soufflée), parfois rompue, avec envahissement des parties molles ou, surtout, épaissie, dans les localisations diaphysaires, coexistant avec un élargissement fusiforme du fût diaphysaire très évocateur (Notons d'ailleurs que l'envahissement des parties molles n'est pas constant dans le chondrosarcome).
- mais le diagnostic sera seulement évoqué :
 - . si l'ostéolyse reste isolée, notamment dans les localisations pelviennes et, surtout, acétabulaires, on ne peut affirmer que la malignité et parler aussi bien de réticulosarcome, fibrosarcome, myélome, métastase, ou même sarcome ostéogénique à forme ostéolytique.
 - . si la zone lacunaire a des contours polycycliques, d'autant plus trompeurs que, parfois, il existe des cloisons de refend intra-tumorales. Cet aspect radiologique exceptionnel peut faire hésiter avec la tumeur à myéloplaxes ou d'autres tumeurs bénignes.

Retenons une fois de plus la valeur irremplaçable des confrontations radio-histologiques, les données de l'une et de l'autre se complétant.

IV. EVOLUTION :

Elle est remarquable par trois éléments :

1./ Sa relative lenteur :

De toutes les tumeurs osseuses malignes primitives, le chondrosarcome est probablement celle dont l'évolution spontanée est la plus lente. On peut en juger par l'intervalle qui sépare l'apparition du premier symptôme et la première consultation : il dépasse habituelle-

ment un an et peut dépasser 5 ans (21 mois en moyenne pour les 22 cas du Centre Léon-Bérard).

Une fois le diagnostic fait, l'évolution n'a pas le caractère très rapide de celle du sarcome ostéogénique. DAHLIN, dans l'étude rétrospective de 108 chondrosarcomes ayant eu un traitement purement palliatif, trouve un pourcentage important de survivants : 21 survies à 10 ans, dont 10 "apparemment guéris", soit 19 %.

Cette notion assez optimiste est cependant tempérée par LINDBOM qui observe une seule survie à 4 ans sur 16 cas traités de façon insuffisante (soit : 6 %), avec une moyenne de survie de 1,8 ans.

2./ La tendance marquée à la récurrence locale :

Les cellules tumorales ont un remarquable pouvoir de greffe. Eparpillées lors d'une intervention ou d'une blessure, elles peuvent recréer autant de foyers cancéreux, à proximité de la lésion initiale, ou dans les tissus traversés par la plaie.

Ainsi s'explique la récurrence plus ou moins tardive de tumeurs dont une ablation large avait pourtant été pratiquée.

Sa fréquence en est très élevée : DAHLIN en rapporte 154 sur 288 chondrosarcomes. Nous-mêmes l'avons notée dans 36 % des cas (8 fois sur 22). Elle est la cause majeure d'échecs dans le traitement du chondrosarcome et responsable de la mort dans la majorité des cas, par envahissement de voisinage (viscéral, vasculaire, nerveux). Elle est souvent tardive : sa survenue n'est pas rare 5 à 10 après le traitement initial et il faut être très circonspect pour parler de guérison si l'on n'a pas un recul de 10 ans.

Habituellement, cette récurrence ne correspond pas à une aggravation de la malignité histologique ; le potentiel évolutif est identique et le pronostic sera fonction des possibilités d'exérèse totale, comme pour la tumeur d'origine. Il n'est pas rare de voir des récurrences multiples qui ne compromettent pas la vie du malade aussi longtemps que des organes vitaux ne sont pas envahis par contiguïté. Cependant, dans 10 % des cas (13 / 154 - DAHLIN) l'agressivité tumorale est exacerbée par la récurrence et il apparaît un contingent ostéosarcomateux ou fibrosarcomateux cohabitant avec le chondrosarcome.

3./ La diffusion métastatique modérée :

Les métastases sont moins fréquentes et moins redoutées que dans le fibrosarcome ou le sarcome ostéogénique. Elles sont essentiellement pulmonaires et s'observent dans 10 à 20 % des cas (DAHLIN : 10 % ; LINDBOM : $8 / 39 = 20 \%$). Dans notre série, 4 malades en ont présenté (18 %), dont 1 cas avec métastases osseuses.

Leur croissance peut être aussi lente que celle du chondrosarcome lui-même ; aussi leur découverte ne signe pas forcément un sombre pronostic à brève échéance.

Ces caractères évolutifs sont importants à définir, car ils dictent, en grande partie, les modalités thérapeutiques.

TRAITEMENT :

L'accord est unanime sur :

- la très faible radio-sensibilité du chondrosarcome ;
- la nécessité d'un traitement chirurgical enlevant la tumeur en bloc.

Les divergences se manifestent dans l'application de cette chirurgie d'exérèse et l'ampleur qu'elle doit revêtir :

1°) LA CHIRURGIE DANS LE CHONDROSARCOME :

Le chondrosarcome est curable par la chirurgie dans un pourcentage élevé de cas, même s'il est nécessaire d'attendre 10 ans pour affirmer cette guérison, plusieurs statistiques ayant un recul de 20 ou 30 ans attestent du pronostic relativement bon de cette tumeur :

	<u>Survie à 5 ans</u>	<u>Survie à 10 ans</u>
HENDERSON et DAHLIN 1963	117/217 : 53,9 %	66/178 : 37 %
PHELAN et CABRERA 1964	11/15 : 74 %	
LINDBOM 1961	14/23 : 60,9 %	8/ 23 : 34,8 %
Mc KENNA 1966	47/113 : 41,5 %	

Ces chiffres de survie globale sont à nuancer selon le type d'intervention, qui est lui-même fonction des

possibilités d'exérèse du sarcome :

- le curetage, assorti ou non d'une greffe osseuse, ne garde ses indications qu'en dernier recours, lorsque le siège ou le volume de la tumeur contre-indique tout autre geste. En effet, il ne met pas assez le malade à l'abri des récurrences. PHELAN, sur 12 curetages, obtient 12 récurrences, tandis que LINDBOM en observe 11 sur 15 cas.

DAHLIN, comparant les malades qui d'emblée ont eu une amputation ou une résection large, et ceux qui ont eu un simple curetage ou un traitement chirurgical palliatif, trouve une différence nette dans le pronostic :

	<u>Survie à 5 ans</u>	<u>Survie à 10 ans</u>
Traitement correct	66/ 88 : 76,4 %	45/ 65 : 69,2 %
Traitement insuffisant	49/129 : 38 %	21/113 : 18,6 %

Mac KENNA observe, à moindre degré, cet écart de survie :

	<u>Survie à 5 ans</u>
Curetage	13/41 : 31,7. %
Traitement correct	18/37 : 48,6 %

- l'exérèse large est donc le geste indispensable, si elle est possible. Quelle doit en être l'importance ? Pour DAHLIN et HENDERSON, l'amputation n'est pas justifiée, puisqu'une résection large obtient les mêmes résultats :

. Amputation : 29 survies à 5 ans / 43 = 67 %

. Résection large : 27 survies à 5 ans / 34 = 79 %
+ greffe

résection enlevant en bloc la tumeur, la cicatrice de biopsie et les tissus sains environnants, de telle sorte qu'à aucun moment le chirurgien ne voie la tumeur. Pour d'autres, l'amputation est préférable d'emblée.

Il semble qu'en réalité, le choix du chirurgien n'est pas aussi schématique et tient compte de données qui influent également sur le pronostic.

En effet, le degré de malignité histologique est à considérer, puisque les résultats divergent nettement entre une tumeur très différenciée et une tumeur très chondroblastique : pour PHELAN, le taux de survie à 5 ans est de 70 % en cas de lésions bien différenciées et de 30 % pour les tumeurs peu différenciées. Mac KENNA observe un taux de survie à 5 ans de 78 % en cas de tumeur à malignité faible, de 53 % si la malignité est certaine mais modérée, de 22 % en cas de lésion très maligne cytologiquement.

De même, la localisation de la tumeur joue un rôle quelle que soit l'histologie. Une lésion distale est de meilleur pronostic qu'une lésion proximale, tronculaire ou axiale. La topographie de la tumeur par rapport à l'os n'est pas à négliger non plus : si elle est centrale, ses chances de survie à 5 ans et 10 ans, pour LINDBOM, seront respectivement de 30 % et 20 %, au lieu de 53 % et 30 % en cas de siège périphérique. Mac KENNA note aussi cet élément favorable pour les lésions périphériques : le taux de survie à 5 ans, pour 10 tumeurs développées sur exostose est de 80 %, alors qu'il ne dépasse pas 38 % pour 103 tumeurs primitives, indifféremment centrales ou périphériques.

La topographie a aussi une incidence pronostique, par le truchement des possibilités chirurgicales, certaines tumeurs, par le siège (rachis, bassin) étant d'emblée inextirpables ; pour d'autres, l'inopérabilité est liée au volume et à l'extension régionale de la tumeur.

Sans préjuger de décisions pour lesquelles nous ne sommes pas qualifiés et qui semblent surtout affaire de bon jugement et d'expérience, nous citerons les principales attitudes thérapeutiques décrites par BARNES et CATTO en 1966, fondées sur la connaissance des différents éléments du pronostic :

- Selon l'histologie et le degré de malignité clinique :

- . si la malignité est faible ou douteuse : résection large du type de celle prônée par DAHLIN ;
- . si la malignité histologique est indiscutable : amputation ;
- . si la tumeur est macroscopiquement maligne (volumineuse tumeur périphérique ou tumeur centrale envahissant un os long sur une grande longueur) : amputation ;

- . en cas de récurrence : amputation ;
- Selon le siège :
 - . pour un os long, on se fie à l'histologie ;
 - . côte : résection de la côte atteinte et ablation large des côtes sus et sous-jacentes, des muscles intercostaux et de la plèvre contigus. DAHLIN attribue à l'étendue de l'exérèse les excellents résultats enregistrés à la MAYO CLINIC depuis 40 ans dans ces localisations.
 - . pelvis : amputation de hanche, voire hémipelvectomie d'emblée, car une récurrence pelvienne est exceptionnellement accessible à une deuxième intervention.

En dehors de cette chirurgie curatrice, on ne peut manquer de citer l'intérêt palliatif de la chirurgie d'exérèse itérative qui a le mérite d'améliorer le confort et la survie du malade en diminuant les phénomènes de compression.

2°) L'IRRADIATION :

Elle tient une place secondaire dans le traitement du chondrosarcome. Ses résultats, surtout en radiothérapie conventionnelle, sont si décevants qu'elle n'est envisagée qu'en complément de la chirurgie, ou pour des tumeurs inopérables : LINDBOM, en 1961, obtient une survie à 5 ans sur 16 cas traités par irradiation, soit 9 % et Mac KENNA : aucune survie à 5 ans sur 16 cas également.

Cependant, échec à long terme ne signifie pas obligatoirement : absence totale d'efficacité. Il nous a paru intéressant de faire le bilan des 22 cas traités au Centre Léon-Bérard, pour :

- préciser l'action symptomatique des radiations sur la douleur et la croissance tumorale ;
- tester la radio-sensibilité réelle du chondrosarcome afin de connaître mieux les limites et les indications de la cobalthérapie ;
- de juger, par l'évolution, du pronostic après irradiation.

Parmi ces 22 malades, suivis de 1958 à 1971, 17 le furent avec un recul de 5 ans au moins, de 1958 à 1967.

NOM ANNEE	AGE	SIEGE	ANTECE- DENTS	HISTOLOGIE	IRRADIATION	Avant ou Après	CHIRURGIE	RESULTATS IMMEDIATS		RESULTATS A LONG TERME (> 3 mois)
								DOULEUR	CROISSANCE TUMORALE	
Madame AND... 1964	54	FEMUR Ext. infé- rieure.	—	FEROLDI 39875 / JF "Ostéochon- drome au dé- but".	8.200 rads en 70 jours.	—	—	Favorable	Stabilisa- tion	Amputation pour troubles trophiques à 30 mois (non vérifi- cation de la pièce). Mort par métastase pulmonaire à 41 mois.
BRE... Gabriel 1961	68	FEMUR E. supé- rieure	—	FEROLDI (15.9.61) Chondrosar- come.	6.000 rads en 45 jours.	—	—	Favorable	Stabilisa- tion	Amputation pour récidive à 4 mois. Mort à 9 mois. Cause X...
Madame LOF... 1965	53	BASSIN Fond du cotyle	—	GUILLAUD 1/655 Chondrosar- come.	200 KV : 2.000 rads + 4.000 rads en 30 jours.	—	—	Nul	Stabilisa- tion	Récidive à 7 mois Mort à 26 mois par évolution locale.
MAN... Bernard 1965	25	RACHIS L 2	"Abcès pottique depuis 8 ans".	NEZELOFF CN/102/65 Chondrome très suspect.	200 KV : 1.100 rads + 975 rads.	—	—	Aggrava- tion	Aggrava- tion	Mort à 6 mois par évolution continue.
Monsieur PAL... 1960	56	SACRUM	Exostose ostéogé- nique multiple familiale.	—	4.800 rads en 52 jours + 1.200 rads 2 mois plus tard.	—	—	Favorable	Stabilisa- tion	Récidive à 4 ans 10 mois. Mort à 5 ans 11 mois.
VOL... René 1960	39	BASSIN Aile iliaque	"Chondrome" 5 ans avant 200 KV : 9000 r RECIDIVE	—	5.100 rads en 90 jours.	—	—	Nul	Nul	Evolution continue. Mort à 23 mois.
Mme VUI... Marcelle 1964	53	HUMERUS Diaphyse	Chondrosarcome 14 mois avant : 200 KV:15000 r. en 6 mois. RECIDIVE	FEROLDI 31.919 / JF Chondrosar- come.	3.200 rads en 19 jours.	—	—	Favorable	Stabilisa- tion	Mort par récidive à 11 mois.
ACQ.. Rémy 1968	60	FEMUR E. Supé- rieure.	Chondrosarcome 6 mois avant (curetage + greffe) RECIDIVE	Chondrosar- come.	6.050 rads en 43 j. puis, 1 m. 1/2 plus tard : 2.950 r. en 16j	—	—	Favorable	Stabilisa- tion	Récidive à 10 mois. Métastases pulmonaires à 13 mois. En vie à 27 mois.

Chondrosarcomes — Tableau des Observations (1ère partie)

Chondrosarcomes — Tableau des Observations (2ème partie)

NOM ANNEE	AGE	SIEGE	ANTECE- DENTS	HISTOLOGIE	IRRADIATION	Avant ou Après	CHIRURGIE	RESULTATS IMMEDIATS		RESULTATS A LONG TERME (> 3 mois)
								DOULEUR	CROISSANCE TUMORALE	
DUM... André 1961	59	STERNUM	—	Chondrosar- come	2.500 rads en 26 jours + 200 KV:3150 r en 13 jours.	—	—	Nul	Nul	Evolution continue Thoracectomie à 7 mois Mort à 8 mois de complications post-opératoires.
ROC Marc-Antoi- ne 1965	15	FEMUR E. inférieure	—	Chondrosar- come	8.925 rads en 64 jours.	—	—	Favorable	Régression	Métastases pulmonaires à 6 mois. Mort à 16 mois.
JOU... Marie-Louise 1968	64	STERNUM	—	VAUZELLE AL 19.416 Chondrosar- come	6.000 rads en 41 jours.	—	—	Favorable	Stabilisa- tion	Récidive à 20 mois (traitée sans succès au betratron). Mort à 27 mois.
RE... Joanny 1962	40	BASSIN Fond du cotyle	—	FEROLDI 25.470 / JF Chondrome très suspect.	8.000 rads en 68 jours.	—	—	Favorable	Stabilisa- tion	Mort cause inconnue à 6 ans 8 mois
BRU... Jacques 1966	19	TIBIA E. inférieure	—	GUILLAUD J/ 1.050 Chondrosar- come	8.000 rads en 54 jours.	—	—	Favorable	Stabilisa- tion	Amputation pour récidive cutanée et osseuse (NOEL. 4.865) à 21 mois. Va bien à 5 ans 1 mois.
LOM... Lucien 1966	38	FEMUR E. inférieure	—	FEROLDI (1.2.66) Chondrosar- come	8.900 rads en 53 jours.	—	—	Favorable	Stabilisa- tion	Amputation pour troubles trophiques à 22 mois (vérifica- tion de la pièce : tumeur en acti- vité). Va bien à 5 ans 2 mois.
BOU... Rose 1970	60	FEMUR E. inférieure	—	LAUTIER 10.051 Chondrosar- come	8.500 rads en 49 jours.	—	—	Favorable	Régression	Troubles trophiques importants. Va bien à 20 mois.
DAD... René-Marie 1971	54	HUMERUS E. supérieure	"Chondrome" suspect 4 ans avant 3 cureta- ges en 2 ans pour récidive DIFFUSION CUTANEE RECIDIVE	PELLIN Chondrosar- come	6.000 rads en 48 jours.	—	—	Favorable	Stabilisa- tion	Métastases pulmonaires et osseuses à 11 mois. En vie à 13 mois.

NOM ANNEE	AGE	SIEGE	ANTECE- DENTS	HISTOLOGIE	IRRADIATION	Avant ou Après	CHIRURGIE	RESULTATS IMMEDIATS		RESULTATS A LONG TERME (> 3 mois)
								DOULEUR	CROISSANCE TUMORALE	
GUL... Michel 1963	19	OMOPLATE	-	BOURGEOIS 1.018 G Enchondrome malin.	200 KV:4.100r en 24 jours.	1 mois avant une :	SCAPULEC- TOMIE PARTIEL- LE	Favorable	Régression	Va bien à 8 ans 2 mois.
Mme CAM... 1970	33	OMOPLATE	Maladie exos- tose familiale.	NOEL N / 1.251 Chondrosar- come.	6.000 rads.	3 mois avant une :	SCAPULEC- TOMIE	Favorable	Stabilisa- tion	Va bien à 13 mois.
TRA... Claire 1963	59	BASSIN Aile iliaque	-	STRAUSS Chondrosar- come.	200 KV:1350 r en 12 jours + 7.100 rads en 50 jours.	1 mois après un :	CURETA- GE	Favorable	Stabilisa- tion	Récidive et mort à 9 mois
PIC... Josette 1964	39	BASSIN Aile iliaque.	-	Chondrosar- come.	200 KV: 7000r en 35 jours et 2 mois plus tard 5.000 rads	1 mois après un :	CURETA- GE + GREFFE	Favorable	Stabilisa- tion	Va bien à 7 ans 3 mois.
PER... Roger 1967	23	RACHIS D 7	Chondrosar- come 2 ans ava- nt (curetage + laminecto- mie) RECIDIVE.	TOMMASI A/ 900 Chondrosar- come.	4.000 rads en 35 jours.	15 j. après une :	LAMINEC- TOMIE ELARGIE + EXERESE	-	-	Va bien à 5 ans 1 mois.
DRA... Jean 1963	36	9ème COTE	-	BOURGEOIS 813 G Chondrosar- come.	200 KV : 6.000 rads	15 j. après une :	RESEC - TION COSTALE	-	-	Va bien à 9 ans 2 mois.

Chondrosarcomes - Tableau des Observations (fin)

A. / Les indications :

- 5 fois, le cobalt fut utilisé pour une récurrence, soit seul (4 fois), soit en complément de la chirurgie (1 fois). Le traitement initial avait été 2 fois une irradiation à 200 KV et 3 fois un curetage, accompagné ou non de greffe. Dans ces sarcomes localisés, 1 fois au rachis dorsal, 1 fois à l'os iliaque, 1 fois sur l'extrémité supérieure du fémur et 2 fois sur l'humérus, l'intervalle libre avant la récurrence était, en moyenne, de 30 mois (6 mois à 5 ans).
- 17 fois, l'irradiation (qui ne fut d'ailleurs pas toujours distribuée en supervoltage) fit partie intégrante du plan thérapeutique initial de la tumeur.

+ Irradiation seule : 12 fois

- . tumeur inopérable : 6 fois (pelvis 2, sternum 2, sacrum 1, rachis 1).
- . refus d'amputation ou diagnostic histologique hésitant avec l'ostéochondrosarcome : 6 fois (fémur 5, tibia 1).

+ Irradiation pré-opératoire : 2 fois (omoplates 2).

+ Irradiation post-opératoire : 3 fois (côte 1, pelvis 2).

Les deux irradiations à titre pré-opératoire s'adressaient aux localisations sur l'omoplate, à titre désinfiltrant. Les 3 irradiations post-opératoires complétaient : 2 fois un curetage et une fois une résection costale.

Les doses utilisées, dans ces 22 cas, s'échelonnaient de 975 rads (+ 1.100 rads en 200 KV) à 8.925 rads.

B. / Les résultats:

A. 2 exceptions près (1 résection de côte, 1 laminectomie étendue avec exérèse large pratiquée antérieurement), l'action des radiations s'exerçait sur une tumeur intacte ou curetée en partie seulement. Les effets immédiats observés en fin d'irradiation sont résumés dans le tableau suivant :

ACTION IMMEDIATE : sur 20 cas.

- Sur la douleur :

FAVORABLE	16/20
NULLE	3/20
AGGRAVATION	1/20

- Sur la croissance tumorale :

REGRESSION	3/20
STABIL. TEMPORAIRE	14/20
AGGRAVATION	1/20
ECHEC	2/20

Ainsi, l'effet immédiat de l'irradiation n'est pas négligeable, puisque dans 80 % des cas, la douleur est totalement soulagée et, dans 70 %, la croissance tumorale est temporairement stoppée, avec, dans un cas, une action uniquement antalgique.

PHELAN et CABRERA avaient constaté la même chose : sur 4 cas irradiés, 4 fois la tumeur devint indolore et son développement fut arrêté.

LINDBOM, chez 16 malades, observe 9 fois une disparition de la douleur accompagnée, 3 fois, d'une diminution de la masse tumorale.

Dans une observation, après 1.100 rads en 200 KV et 975 rads en cobalt, l'agressivité de la tumeur fut exacerbée et l'irradiation déclencha un développement local foudroyant, alors qu'histologiquement le degré de malignité était faible. Cette réaction ne fut trouvée chez aucun autre malade.

L'action à plus longue échéance (c'est-à-dire avec un recul de 3 mois au moins après l'irradiation) est plus aléatoire. Dans notre étude, elle porte sur 18 cas (20 cas - 2 scapulectomies) :

EVOLUTION LOCALE APRES IRRADIATION : sur 18 cas

RECIDIVES	: 8/18	= 44,4 %
EVOLUTION NON FREINEE, CONTINUE	: 3/18	
STABILISATION LOCALE APPARENTE	: 7/18	
dont TROUBLES TROPHIQUES MAJEURS	: 2/18	

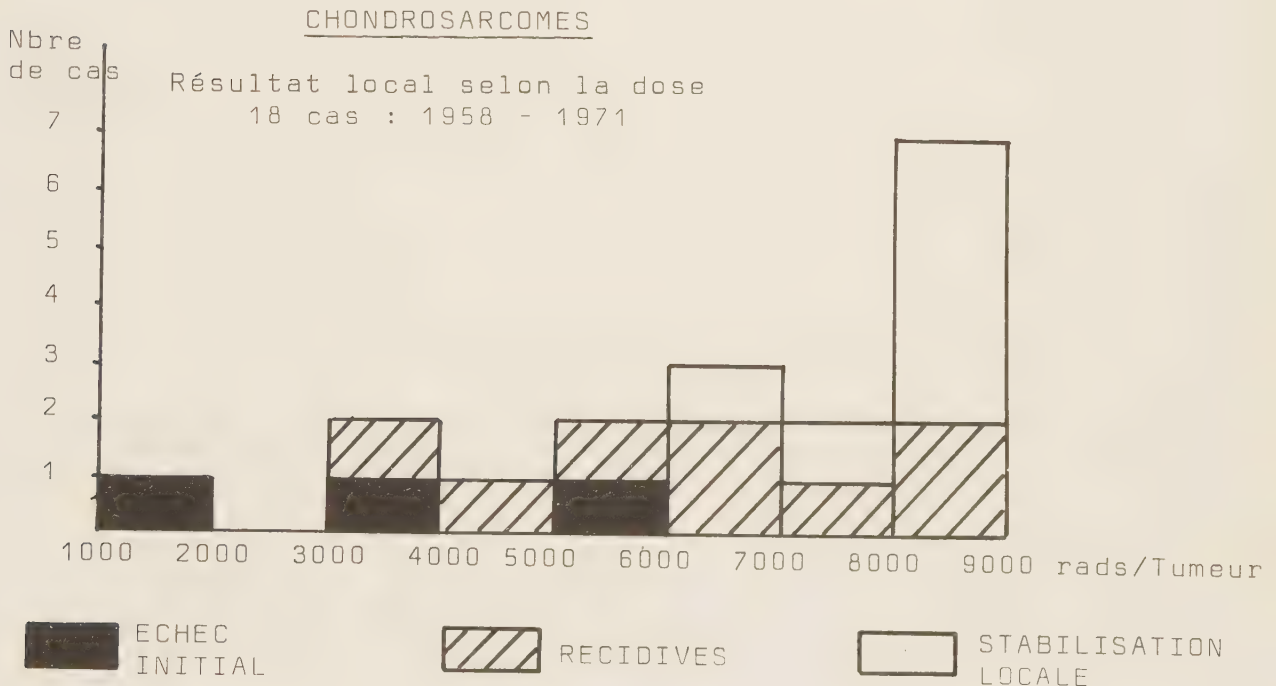
Le délai moyen d'apparition des récurrences est de 17 mois et, celui des 2 amputations pour troubles trophiques majeurs, de 26 mois.

Le recul moyen actuel des stabilisations locales est de 39 mois (16 mois à 7 ans 8 mois), dont : 2 décès par métastases pulmonaires et 2 cas en vie avec des métastases. La fréquence des échecs est donc importante : 11 cas sur 18, 61 % (8 récurrences + 3 évolutions continues), sans tenir compte des malades pour lesquels la durée de survie n'a pas atteint 2 ans.

Peut-on déterminer une dose-seuil à partir de laquelle le risque d'échec (par récurrence essentiellement) devient minimale ? Le tableau 1 montre que, même à doses très élevées (8.000 à 9.000 rads) le risque existe et qu'il n'y a aucune stabilisation durable en-dessous de 6.000 rads-tumeur. Il est difficile de parler de radio-curabilité, d'autant plus

que la tumeur siège fréquemment dans une localisation où les organes viscéraux de voisinage ne tolèrent pas d'aussi fortes doses (pelvis, rachis, sternum). Mais on peut bien admettre une certaine radio-sensibilité puisqu'à partir de 3.000 rads un effet palliatif et temporaire de contrôle local est obtenu.

TABLEAU 1



C./ Analyse des résultats et survie à long-terme :

Le pourcentage global des survies, sur les 17 malades suivis 5 ans au moins, quel que soit le mode d'irradiation, est de 47 % (8/17) et de 41 % (7/17) si l'on ne considère que les survies indemnes. Sur les 22 malades suivis de 1958 à 1971, 10 sont en vie actuellement, dont 8 sans maladie apparente : 36,4% (6 ont une survie de 5 ans au moins).

Plus que les résultats selon le siège (Tableau 2), qui montre surtout la possibilité de longue survie "indemne" pour des chondrosarcomes à localisation défavorable (pelvis,

TABLEAU_2

RESULTATS SELON LE SIEGE - CHONDROSARCOMES

17 cas : 1958 - 1967

	Survie à 5 ans globale	Survie à 5 ans irradiation_seule
FEMUR	1 / 4	1 / 4
PELVIS	2 / 5	1 / 3
OMOPLATE	1 / 1	
STERNUM	0 / 1	0 / 1
RACHIS	1 / 2	0 / 1
HUMERUS	0 / 1	0 / 1
TIBIA	1 / 1	1 / 1
COTE	1 / 1	
SACRUM	1 / 1	1 / 1
	8 / 17	4 / 12

rachis, sacrum), la comparaison selon les modalités thérapeutiques permet d'évaluer l'efficacité de l'irradiation (Tableaux 3 et 4).

On retrouve l'écart important constaté par tous les auteurs entre l'irradiation seule et la chirurgie (avec irradiation complémentaire dans l'étude présente) : 25 % de survies à 5 ans au lieu de 75 %.

TABLEAU_3

CHONDROSARCOMES - RESULTATS

17 cas : 1958 - 1967

	Nbre cas	Echec Ini- tial	Réci- divest	Métas- tases	Mort	Survie 5 ans	"Guérisons" à 5 ans
Irradiation seule	12	3	5	2	8	4	3 25 %
Irradiation + chirurgie	1	-	-	-	-	1	1
Chirurgie + Irradiation	4	-	1	-	1	3	3 75 %
	17	3	6	2	9	⁸ 47 %	7 41 %

TABLEAU 4

CHONDROSARCOMES - RESULTATS

22 cas : 1958 - 1971

	Nbre cas	Echec Ini- tial	Réci- dives	Métas- tases	Mort	Sur- vie	"Guérison" survie
Irradiation seule	16	3 18 %	7	4	11	5	3 18 %
Irradiation + chirurgie	2	-	-	-	-	2	2
Chirurgie + irradiation	4	-	1	-	1	3	3 75 %
	22	3	8 36 %	4 18 %	12	10	8 36 %

EN CONCLUSION :

Le chondrosarcome n'est pas totalement radio-résistant. Il est influençable par l'irradiation dans un pourcentage élevé de cas. Mais les doses nécessaires pour bloquer de manière plus ou moins prolongée la croissance tumorale sont très élevées, supérieures à 6.000 rads en 6 semaines. Des doses de 8.000 ou 9.000 rads en 8 semaines, qui sont capable de contrôler localement le sarcome ostéogénique dans un pourcentage élevé de cas, n'engendrent qu'exceptionnellement l'éradication de la maladie.

On peut donc, pratiquement, parler de radio-incurabilité de la plupart des chondrosarcomes. (Les 5 observations de chondrosarcomes avec "guérison apparente à 5 ans", rapportés par CALLE et MAZABRAUD sont uniques en leur genre). C'est la conclusion à laquelle est parvenu Stanley LEE, sur la base de 12 observations traitées par association d'une irradiation à doses élevées (6.000 à 8.000 rads) et d'une chirurgie différée : dans tous les cas, la tumeur avait conservé les stigmates d'une grande activité, sans altérations histologiques marquées dues à l'irradiation.

On peut en rapprocher une de nos observations où la tumeur irradiée à 8.900 rads et opérée 22 mois plus tard pour troubles trophiques majeurs, présentait des signes évidents d'activité.

Aussi, à l'exception des 5 cas de CALLE et MAZABRAUD, il existe très peu d'observations de chondrosarcomes authentiques stérilisés par l'irradiation seule.

Quelle est la place de la radiothérapie dans le traitement du chondrosarcome ?

Différents problèmes permettent d'évoquer l'opportunité d'une irradiation :

1°) Chondrosarcomes inextirpables du fait de leur localisation ou de leur extension.

Dans l'impossibilité de réaliser une intervention à visée curatrice, l'irradiation s'impose dans le double objectif de stopper si possible la croissance tumorale et de soulager les symptômes accusés par le malade.

Dans la majorité des cas, il s'agit de tumeurs dont la localisation au voisinage de structures fragiles (rachis, ceinture scapulaire ou pelvienne, sternum) ou l'énorme volume ne permettra pas, pour des raisons de tolérance des tissus avoisinants, de distribuer des doses supérieures à 6.000 ou 7.000 rads.

L'effet n'est, en général, pas négligeable, tant sur le plan somatique que psychologique. Des régressions marquées, des stabilisations remarquables sont obtenues dans un bon nombre de cas. Le résultat paraît directement lié à la dose délivrée.

Les chondrosarcomes du rachis sont parmi les plus sévères. Les chondrosarcomes de la ceinture scapulaire et de la ceinture pelvienne sont particulièrement influençables.

Les récurrences après intervention mutilante ou conservatrice entrent dans ce cadre. L'absence de chimiothérapie active impose au radiothérapeute de tenter d'obtenir un pallier dans l'évolution inexorable de la maladie, la récurrence locale précédant souvent de peu le développement des métastases pulmonaires.

Dans tous ces cas, le radiothérapeute doit être soucieux de réaliser le maximum d'effet palliatif sans engendrer de troubles trophiques. L'irradiation en deux séquences séparées d'un intervalle libre est parfaitement défendable.

2°) Chondrosarcomes opérables :

La chirurgie d'exérèse s'impose car elle demeure la seule ayant une visée réellement curative.

L'intervention doit-elle être associée à une irradiation ? Il est malaisé de répondre à cette question autrement que de manière dogmatique.

Stanley LEE a adopté la même optique thérapeutique pour les chondrosarcomes que pour les sarcomes ostéogéniques, qui consiste en la combinaison d'une irradiation à la dose de 7.000 rads et d'une chirurgie de principe 6 à 12 mois plus tard.

Il n'existe aucune statistique permettant de justifier cette attitude dans les chondrosarcomes :

- dont les métastases sont en principe plus tardives ;
- dont la radio-sensibilité est moins satisfaisante que dans le cas du sarcome ostéogénique.

L'irradiation pré-opératoire est-elle en mesure d'améliorer les résultats éloignés de la chirurgie radicale ?

Il n'est pas possible de le dire. On peut, en tout cas, éliminer l'association d'une irradiation première et d'une chirurgie conservatrice, celle-ci étant pratiquement interdite, par la sclérose engendrée par une irradiation effectuée à une dose suffisante pour être efficace.

LE FIBROSARCOME

Les fibrosarcomes osseux sont relativement rares ; dans l'ordre des tumeurs osseuses malignes, ils sont bien moins fréquents que l'ostéosarcome, les réticulosarcomes et le chondrosarcome. Ils ne doivent pas être confondus avec les fibrosarcomes développés dans les parties molles, avec envahissement osseux secondaire.

DEFINITION HISTOLOGIQUE :

Par fibrosarcome, on entend une prolifération tumorale de cellules fusiformes malignes, groupées en faisceaux entrelacés que le plan de coupe sectionne sous un angle variable, produisant du collagène en quantité plus ou moins abondante. Il n'y a pas ici d'ostéogénèse. Au contraire, la présence d'os détruit au sein de la tumeur, non seulement élimine l'ostéosarcome, mais aussi permet la distinction avec le fibrosarcome des parties molles à extension osseuse secondaire. On trouve parfois des cellules géantes multinuclées, bénignes, qui ne sont pas pour autant synonymes de tumeur à myéloplaxes dégénérée.

La taille des cellules (petites ou volumineuses), la forme du noyau (ovale ou fusiforme), la fréquence des mitoses et des monstruosités et l'importance relative des plages de collagènes sont autant d'éléments qui varient d'un cas à l'autre.

BRODERS a proposé une classification en 4 degrés de malignité croissante basée sur l'index mitotique, l'hyperchromatisme, les irrégularités nucléaires, la quantité de collagène. Outre sa difficulté d'appréciation, son intérêt pronostic s'est révélé médiocre : GILMER et DAHLIN-Mc LEOD ne trouvent pas de différence notable selon le degré de malignité. Aussi, elle est assez peu utilisée.

Ce diagnostic histologique offre moins de difficultés que nombre d'autres car la malignité prête rarement à discussion, mais dans certains cas on peut être amené à hésiter devant deux affections bénignes :

- la dysplasie fibreuse est trompeuse par la prolifération de fibroblastes fusiformes, en réseaux plus ou moins lâches et anarchiques. Mais il s'agit de cellules non malignes et, surtout, la présence de trabécules d'os métaplasique néoformé, irrégulièrement calcifiées, parfois bordées par quelques ostéoclastes, est très évocatrice.

- le fibrome non-ostéogénique est également une tumeur de fibroblastes. Là aussi, la bénignité des cellules est évidente, et de plus, au sein de la tumeur, se trouvent des cellules géantes bénignes en nombre variable, ainsi que des macrophages chargés de lipaïde ou de pigment hémossidérinique. L'aspect macroscopique (localisation excentrique, contours bien limités et aspect souvent lobulé) suffirait à emporter la conviction.

Plus délicate mais moins lourde de conséquences est la distinction parfois difficile à établir avec deux autres tumeurs malignes :

- l'ostéosarcome à différenciation fibroblastique est l'affection redoutée que les anatomo-pathologistes recherchent en premier.

Il faut être absolument certain qu'il n'y a aucun foyer d'ostéogénèse intra-tumoral. S'il en était besoin, la mesure du taux des phosphatases alcalines intra-tumorales aiderait à établir le diagnostic : selon PRICE, elles sont élevées dans l'ostéosarcome et basses dans le fibrosarcome.

Cette différence n'est pas en réalité acceptée par tous. DAHLIN lui attribue un intérêt purement didactique, car ces 2 tumeurs ont une gravité presque équivalente.

Pour la grande majorité des auteurs, à la suite de PHEMISTER (1949), il est bien justifié de séparer ces deux affections.

- le sarcome juxta-cortical est rarement confondu avec le fibrosarcome périosté malgré l'abondance de la prolifération fibroblastique. Il existe ici une ostéogénèse impressionnante. Si la clinique et la radiologie n'étaient à elles seules convaincantes, le nombre impressionnant de travées osseuses néo-formées suffiraient à enlever toute suspicion.

ASPECTS RADIO-CLINIQUES ET EVOLUTIFS :

12 cas ont été rassemblés, de 1958 à 1971, dont 11 au Centre Léon-Bérard, qui s'inscrivent dans les normes habituelles du fibrosarcome.

1.- ETIOLOGIE :

Cette tumeur se voit à tous les âges et, surtout, de 30 à 50 ans. Dans notre étude, la moyenne était de 29 ans et les extrêmes de 12 et 60 ans.

Les deux sexes sont indifféremment touchés (5 femmes, 7 hommes).

Le plus souvent, le fibrosarcome se développe sur un os préalablement sain, mais il peut apparaître sur une lésion osseuse préexistante ou dans certaines conditions, avec une fréquence variable selon les auteurs (30 % sur 50 cas, pour EYREBROOK et PRICE ; 24 % sur 50 cas, pour Mc LEOD et DAHLIN ; 4 % sur 22 cas pour GILMER) : maladie de PAGET essentiellement, os irradié, tumeur à cellules géantes et, surtout, tumeur à cellules géantes irradiées, ostéomyélite chronique, infarctus osseux, fibrome non-ostéogénique. Une de nos observations rentre dans le cadre des fibrosarcomes secondaires : la lésion initiale était un "fibrocytome" costal réséqué à 2 reprises, 9 ans auparavant.

2.- SIEGE :

C'est une tumeur des os longs, prédominant aux membres inférieurs, atteignant de préférence la métaphyse : selon DAHLIN et EYRE-BROOK, 50 % sont situés près du genou. Cette prédilection pour les os longs est niée par STOUT, qui, sur 13 cas, rapporte 10 localisations sur os plats et courts (il s'agit de fibrosarcomes périostés uniquement). Effectivement, tous les os peuvent être atteints et tous les segments des os longs.

Voici la répartition des localisations dans notre étude :

	1958 - 1967	1958 - 1971
FEMUR	3	4
TIBIA	3	3
AILE ILIAQUE	1	2
OMOPLATE	2	2
COTE		1
	9	12

3.- SYMPTOMES :

Ils sont identiques à ceux des autres tumeurs malignes :

- la douleur est souvent le premier signe. Constante, elle éveille l'attention par son caractère progressivement lancinant. Chez le sujet âgé, elle peut s'installer plus lentement et égarer le diagnostic par sa discrétion vers une affection rhumatismale. Il n'est pas rare, ainsi que le signale EYRE-BROOK, de la mettre sur le compte d'une gonarthrose pendant plusieurs mois.

- La tuméfaction apparait secondairement mais peut être le signe d'appel dans quelques cas.
- Les fractures pathologiques sont assez fréquentes dans cette tumeur : une fois sur quatre selon GILMER et EYRE-BROOK.

L'état général n'est pas touché, tout au moins au début.

L'installation du tableau clinique est assez rapide. L'intervalle entre le premier signe et le diagnostic dépasse rarement un an ; ici, il était en moyenne de 7 mois et, dans plus de la moitié des cas, inférieur à 6 mois.

4.- ASPECT RADIOLOGIQUE :

Il n'a rien de caractéristique. C'est essentiellement celui d'une tumeur purement ostéolytique dont on peut affirmer seulement la nature maligne et primitive : l'existence ou l'absence d'une importante réaction périostée, ainsi que la localisation permettent de distinguer les fibrosarcomes périostés et les fibrosarcomes centraux.

- dans les fibrosarcomes centraux, cette réaction périostée est inconstante et reste discrète si elle existe. La tumeur se présente comme une lacune irrégulière, aux contours flous, mal définis, rarement bordée sur un contour par une condensation marginale simulant un kyste, avec rupture de la corticale et envahissement des parties molles, sans calcifications des parties molles. Aucun élément n'oriente vers le fibrosarcome plutôt que vers d'autres tumeurs : ostéosarcome à forme lytique, chondrosarcome central au début, réticulosarcome, plasmocytome, voire tumeur à cellules géantes.
- dans les fibrosarcomes périostés, la lyse est toujours présente, mais associée à une réaction périostée d'importance variable, pouvant correspondre uniquement à un épaississement de la corticale ou à un aspect plus marqué en pelure d'oignon. Il existe parfois, dans ce cas, des condensations intratumorales discrètes. Là aussi, on élimine difficilement l'ostéosarcome.

5.- EVOLUTION :

Le fibrosarcome comporte une gravité pratiquement équivalente à celle de l'ostéosarcome. On retrouve

ici l'évolution rapide vers la diffusion métastatique par voie hématogène. Sur les 12 observations rassemblées dans cette étude 9 sont morts ou en vie porteurs de métastases, pulmonaires essentiellement, osseuses, hépatiques, spléniques, ganglionnaires. Leur délai moyen d'apparition après le diagnostic de la tumeur est de 11 mois (dont 6 entre 2 et 11 mois).

A l'instar de l'ostéosarcome, une survie prolongée au-delà de 5 ans ne met pas à l'abri des métastases tardives. Pour DAHLIN, le quart des survies à 5 ans de la MAYO CLINIC sont morts ultérieurement de leur affection et, sur 59 cas, Mc KENNA rapporte 7 décès survenus à 18 ans après le premier traitement.

La connaissance de ce risque majeur doit influencer l'attitude thérapeutique.

TRAITEMENT

Jusqu'à présent, il n'y a guère eu d'alternative pour le fibrosarcome : selon les critères de la radiothérapie conventionnelle, cette tumeur est considérée comme radio-résistante et la chirurgie d'exérèse trouve ici une indication de choix.

En réalité, peu de travaux ont été faits sur sa radio-sensibilité, surtout depuis l'introduction des hautes énergies et la comparaison des résultats de la chirurgie et de l'irradiation seule est difficile, faute d'un nombre suffisant de malades.

Nous essaierons, malgré tout, de faire un parallèle entre ces deux méthodes thérapeutiques.

1.- La CHIRURGIE dans le fibrosarcome :

Bien que l'excision ou la résection-grefe ait encore quelques partisans, l'attitude la plus répandue est l'amputation, ou la désarticulation ; cette tumeur étant très métastatique et plus invasive que ne le veut la radiographie, il est indiqué, ainsi que le recommande DAHLIN, de pratiquer une ablation large des tissus sains, à moins de localisations potentiellement moins malignes (maxillaire).

Les chiffres de survie à 5 ans de quelques statistiques d'amputations sont alors les suivants :

		<u>Survie à 5 ans</u>	
EYRE-BROOK	: 21 (y compris les fibrosarcomes sur PAGET)	8	38 %
	15 (non compris les fibrosarcomes sur PAGET)	7	46 %
Mc LEOD et DAHLIN	: 12	5	41 %
GILMER	: 13	4	30 %
Mc KENNA	: 28	9	32 %

Ces résultats sont meilleurs que ceux de l'ostéosarcome et semblent atténuer la réputation de gravité du fibrosarcome. Toutefois, il s'agit de cas sélectionnés puisqu'accessibles à une chirurgie radicale.

L'irradiation pré-opératoire ne semble pas améliorer le taux de survie. Seul Mac KENNA trouve 50 % de bons résultats (8 survies à 5 ans sur 16) dans ce cadre. Les autres auteurs observent des taux inférieurs ou sensiblement égaux (mais ils ne précisent ni les doses, ni l'intervalle irradiation - chirurgie) :

Mc LEOD - DAHLIN	: 7 cas	= 0 survie	à 5 ans
GILMER	: 2 cas	= 0 survie	à 5 ans
EYRE-BROOK	: 12 cas	= 4 survies	à 5 ans = 33 %

2.- L'IRRADIATION :

La littérature consacrée de façon précise à son action dans le fibrosarcome n'est pas très abondante. Dans les séries précédemment citées, un certain nombre de malades furent traités par radiothérapie seule. Si l'on se fie aux résultats obtenus, on conçoit en effet la réputation de radio-résistance du fibrosarcome.

		<u>Survie à 5 ans</u>		
EYRE - BROOK	: 8 cas	0		
DAHLIN	: 7 cas	1		
GIMER	: 2 cas	0		
Mc KENNA	: 4 cas	1		
21 cas		2	=	9 %

Sans notion de dose, de modalité (hautes énergies ou 200 KV ?) d'étalement et surtout d'indications, on ne peut condamner définitivement l'irradiation : ne s'agissait-il pas là de traitements à visée palliative pour des tumeurs inabordables chirurgicalement ou trop étendues ?

A. Indications :

La manière d'envisager la cobalthérapie dans la présente étude fut analogue à celle de l'ostéosarcome. Hormis dans la cobalthérapie complémentaire après chirurgie, ou l'irradiation palliative, le but de l'irradiation, pour ces tumeurs situées sur les os longs, fut d'obtenir le contrôle local de la lésion par radiothérapie isolée, avec conservation du membre. On attribuait au fibrosarcome une très faible radio-sensibilité, par analogie avec l'ostéosarcome à différenciation fibroblastique, nécessitant des doses de 6.000 à 9.000 rads en 6 à 9 semaines (Cf tableau des observations).

La chirurgie différée n'était envisagée qu'en cas de nécessité (évolution continue ou troubles trophiques majeurs). Pour les 12 observations, les indications se répartissaient ainsi :

12 cas - 1958 - 1971

Irradiation seule : 8 fois

- 3 FEMURS (dont 1 lésion dépassée : métastases)
- 2 TIBIAS
- 2 AILES ILIAQUES
- 1 OMOPLATE

Chirurgie + cobalt post-opératoire : 4 fois

- 1 TIBIA (curetage)
- 1 FEMUR (curetage + greffe)
- 1 OMOPLATE (scapulectomie)
- 1 COTE (résection : tumeur très invasive).

NOM ANNEE	AGE	SIEGE	SITUATION	ANTECE- DENTS	HISTOLOGIE	IRRADIATION	Avant ou Après	CHIRURGIE	RESULTATS DOULEUR	IMMEDIATS CROISSANCE TUMORALE	RESULTATS A LONG TERME (> 3 mois)
FIL... Mireille 1967	19	FEMUR E. inférieu- re.	CENTRAL	Métastases osseuses d'emblée.	VAUZELLE : (31.8.67) 750.375 FIBROSARCO- ME.	4.350 rads en 56 jours.	—	—	Favorable	Stabilisa- tion	Mort à 9 mois, avec métastases pulmonaires et osseuses dif- fuses.
FOU... Marius 1966	58	OMOPLA- TE.	CENTRAL	—	FEROLDI 51.952 / JF S. FIBROBLAS- TIQUE.	4.625 rads en 55 jours.	—	—	Aggrava- tion	Aggrava- tion	Evolution continue : désarticulation 2 mois plus tard. Mort à 6 mois de métastases diffuses.
BER... Mireille 1966	13	TIBIA E. supé- rieure.	CENTRAL	—	FIBROSAR- COME.	7.925 rads en 48 jours.	—	—	Favorable	Nul	Evolution continue : Métastases pulmonaires à 3 mois. Mort à 10 mois.
Madame BO... 1971		FEMUR E. infé- rieure.	CENTRAL			7.000 rads.			Favorable	Stabilisa- tion	Métastase costale. En vie à 18 mois.
BER... Michel 1971	32	PELVIS Aile iliaque	CENTRAL	—	VAUZELLE E 12.660 FIBROSAR- COME.	5.000 rads en 29 jours.	—	—	Favorable	Stabilisa- tion	Métastase pleurale en fin d'irradiation. Mort à 4 mois.
SL... Ali 1965	28	TIBIA E. supé- rieure.	CENTRAL	—	VAUZELLE (5.3.65) HISTIOCYTO- FIBROSAR- COME.	6.000 rads en 46 jours (+ METOTRE- XATE : 55 mg).	—	—	Favorable	Stabilisa- tion	Récidive à 22 mois : amputa- tion (Dr GUILLAUD J 1.084; FIBROSARCOME). Métastases pulmonaires à 26 mois. Mort à 31 mois.
FRA... Adèle 1966	60	PELVIS Aile iliaque	CENTRAL	—	LAMY J/762 FIBROSAR- COME.	200 KV : 2300 rads + Cobalt 5.900 rads en 76 jours.	—	—	Favorable	Stabilisa- tion	Récidive à 9 mois Mort à 13 mois. Cause X...

Fibrosarcomes -- Tableau des Observations (1ère partie)

NOM ANNEE	AGE	SIEGE	SITUATION	ANTECE- DENTS	HISTOLOGIE	IRRADIATION	Avant ou Après	CHIRURGIE	RESULTATS DOULEUR	IMMEDIATS CROISSANCE TUMORALE	RESULTATS A LONG TERME (> 3 mois)
Madame OS... 964	27	FEMUR Diaphyse	PERIOSTE	-	FEROLDI 37.631 / JF SARCOME PERIOSTE.	9.000 rads en 58 jours METOTREXATE : 500 mg.	-	-	Favorable	Stabilisa- tion	Amputation pour troubles trophiques à 15 mois. (STERILISATION) Va bien à 5 ans 4 mois.
Mr DEV... Claude 964	12	TIBIA E. supé- rieure.	PERIOSTE	-	CABANNE (14.12.64) SARCOME PERIOSTE.	9.000 rads en 66 jours METOTREXATE : 500 mg.	Avant Cobalt	CURETAGE	Favorable	Stabilisa- tion	Amputation pour troubles trophiques à 30 mois. STERILISATION. Va bien à 5 ans.
Mr... André 958	29	FEMUR E. supé- rieure	PERIOSTE	-	SARCOME PERIOSTE	5.000 rads en 40 jours. 1 mois plus tard : 3.000 rads en 16 jours.	Avant le co- balt	CURETAGE + GREFFE	Favorable	Stabilisa- tion	Métastases abdominales à 7 mois. Mort à 9 mois.
Mr... Jarius 965	14	OMOPLA- TE	CENTRAL	-	VAUZELLE (28.6.65) SARCOME FIBRO- BLASTIQUE.	6.000 rads en 44 jours.	3 mois avant le cobalt	SCAPULEC- TOMIE	-	-	Métastase sacrée à 22 mois. Mort à 46 mois.
Mr... Jacky 970	16	COTE (11ème)	CENTRAL	FIBROCYTO- ME RESEQUÉ 2 fois en 1961 (Pr FEROLDI) TUMEUR INVASIVE.	NOEL N/ 1.136 FIBROSAR- COME.	Betatron : 6.300 rads en 47 jours.	1 mois avant le betatron	RESECTION COSTALE;	-	-	Récidive sur 9ème côte réopérée + betatron (6.300 rads) Métastases péritonéales. Mort à 15 mois.

Fibrosarcomes — Tableau des Observations (2ème partie)

B. Résultats :

10 fois, le traitement s'appliquait à une tumeur partiellement ou totalement laissée en place ; 2 fois, il complétait l'ablation totale de la tumeur (1 scapulectomie, et 1 résection de côtes avec important envahissement pleuro-pariétal).

Sur 10 observations, une amélioration importante fut notée 8 fois à l'issue de l'irradiation : le soulagement de la douleur coexistait avec un arrêt de la croissance tumorale, affirmé après la stabilisation clinique et radiologique. Une fois, l'évolution continua d'un seul tenant, malgré la cobalthérapie et, dans le dernier cas, les symptômes furent aggravés par le traitement.

L'efficacité à court-terme n'est donc pas négligeable puisqu'elle est constatée dans 80 % des cas.

Il est plus hasardeux de conclure à une efficacité durable et à un éventuel contrôle local. L'appréciation en est rendue impossible par l'éclosion précoce des métastases pulmonaires, dont on ne peut affirmer qu'elles préexistaient à l'irradiation, comme dans le sarcome ostéogénique. Pour les 10 observations précédentes, on peut résumer ainsi l'action anti-tumorale purement locale :

RECIDIVES	2cas
EVOLUTION CONTINUE	2cas
STABILISATION LOCALE APPARENTE	6cas
dont - TROUBLES TROPHIQUES MAJEURS :	2cas
- STERILISATION CERTAINE	2cas

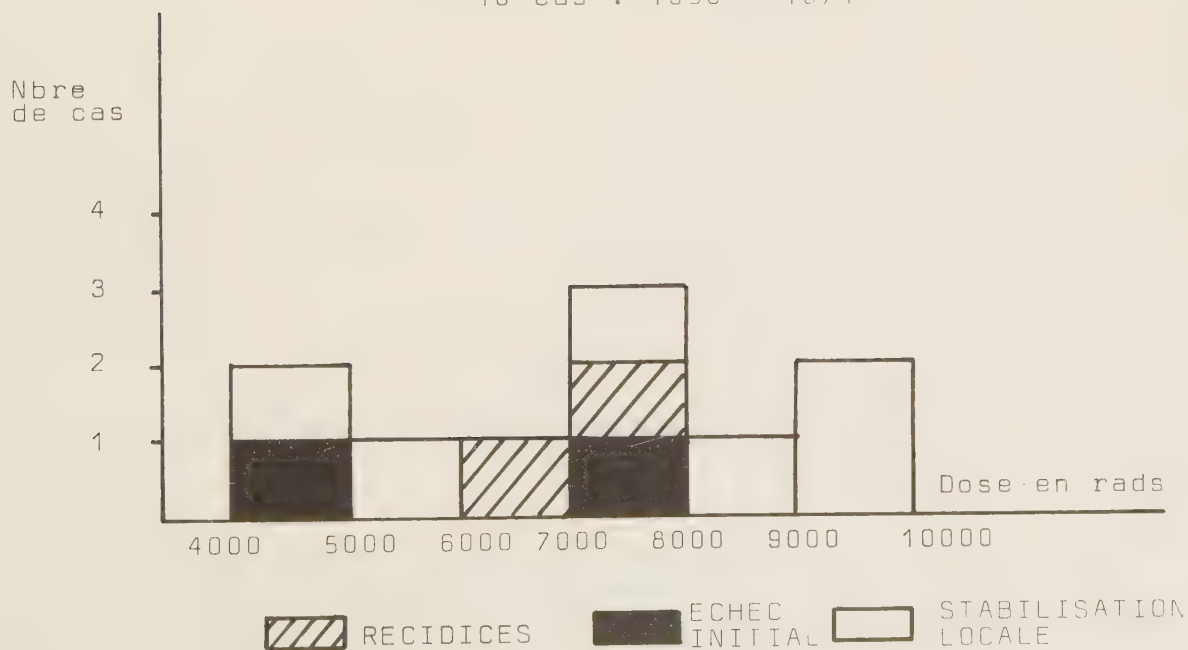
Les deux récidives sont apparues 9 mois et 22 mois après le début de l'irradiation. Le recul moyen des 6 cas avec stabilisation locale apparente était de 23 mois ; mais 4 d'entre eux sont décédés de métastases pulmonaires moins de 10 mois après le premier jour du traitement ; les 2 autres eurent une amputation pour troubles trophiques majeurs 15 mois et 30 mois après irradiation, tous les deux stérilisés, ainsi que l'ont montré les vérifications histologiques des pièces opératoires.

Quant à l'évolution radiologique, elle mérite d'être soulignée : l'irradiation n'amène aucun phénomène de reconstruction osseuse dans le fibrosarcome, contrairement au sarcome ostéogénique et aux réticulosarcomes, mais uniquement un arrêt de la progression tumorale. Cette absence de régénération s'est vérifiée 8 fois sur 10 (dans 2 cas, la tumeur subit un début d'enkystement).

Ainsi, dans 40 % des cas au moins, le contrôle local ne fut pas réalisé. Probablement ce pourcentage est-il un peu plus élevé puisque l'apparition très rapide de métastases n'a pas laissé, malheureusement, au clinicien, la possibilité de juger l'évolution locale dans la majorité des cas.

Si l'on essaye d'établir une corrélation entre la dose et le contrôle local (tableau 1), on constate qu'une dose de 7.000 à 8.000 rads est insuffisante : il y eut 2 échecs sur 3 cas ; par contre, une dose de 9.000 rads assure la stabilisation tumorale. Les deux fibrosarcomes dont la stérilisation fut confirmée histologiquement avaient reçu 9.000 rads.

TABLEAU 1.
RESULTAT LOCAL SELON LA DOSE
10 cas : 1958 - 1971



C. Analyse_des_résultats :

Sur les 9 cas suivis 5 ans au moins au Centre Léon-Bérard (1958-1967), quel que soit le traitement appliqué, le nombre des survies à 5 ans est de 2, soit 22 %.

Sur les 12 malades traités de 1958 à 1971, 2 sont en vie à 5 ans, sans évidence de rechute, soit 16 %, et un autre est en vie porteur de métastases osseuses. Si l'on élimine les 2 cas traités dans un but palliatif uniquement (1 lésion fémorale au stade métastatique, 1 fibrosarcome costal avec extension pleurale), le pourcentage de survie des malades traités dans un but curatif est légèrement supérieur : 25 % (2 survies sur 8 malades suivis au moins 5 ans).

Ces résultats se modèlent sur les modalités thérapeutiques (Cf tableaux 2 et 3) : par l'irradiation utilisée seule à titre curatif, il y a une seule survie sur les 7 malades traités au Centre par cette méthode,

TABLEAU 2

FIBROSARCOME - RESULTATS

8 cas : 1958 - 1967

	Nbre cas	Echec initial	Récidives	Métastases	Mort	Survies à 5 ans	Survies indemnes à 5 ans
IRRADIATION Seule	5	2	2	3	4	1	1 20 %
CHIRURGIE + IRRADIATION	3	-	-	2	2	1	1 33 %
	8	2	2	5	6	2	2 25 %

soit 14 %. Lorsque la radiothérapie a été précédée d'un geste local (curetage ou scapulectomie), le pourcentage de survie est plus élevé, bien que difficile à apprécier sur 3 cas : 33 %.

TABLEAU 3
FIBROSARCOMES - RESULTATS

10 cas : 1958 - 1971

	Nbre cas	Echec initial	Réci-dives	Métastases	Mort	Survies	Survies indemnes
IRRADIATION Seule	7	2	2	5	5	2	1 14 %
CHIRURGIE + IRRADIATION	3	-	-	2	2	1	1 33 %
	10	2	2	7	7	3	2 20 %

Ici, comme pour la chirurgie seule, les meilleurs résultats sont obtenus pour les localisations des membres (tableau 4)

TABLEAU 4
FIBROSARCOMES : survie selon le siège.

	1958 - 1967	1958 - 1971
FEMUR	1 / 2	2 / 3
TIBIA	1 / 3	1 / 3
AILE ILIAQUE	0 / 1	0 / 2
OMOPLATE	0 / 2	0 / 2
	2 / 8	3 / 10
		dont 1 : métastases.

La topographie et le type histologique interviennent également : le fibrosarcome périosté est plus radio-sensible que le fibrosarcome central : Les 2 survies à 5 ans sont deux des 3 fibrosarcomes périostés ; aucun fibrosarcome central n'a survécu.

3.- CONCLUSIONS - PRONOSTIC :

Lorsqu'on compare les chiffres de survie à 5 ans constatés par les auteurs déjà cités, quel que soit le traitement envisagé, on voit que le pronostic du fibrosarcome n'est peut-être pas aussi bon qu'on pourrait

l'espérer :

	<u>Survie à 5 ans</u>	<u>Survie à 10 ans</u>
EYRE-BROOK (1969) : sur 50 cas et PRICE	14 = 28 %	8 = 12 %
Mc LEOD et DAHLIN (1957) : sur 41 cas	11 = 26,8 %	
GILMER et Mc EWEN (1958) : sur 19 cas	5 = 26,8 %	
Mc KENNA (1966) : sur 59 cas	19 = 31,7 %	12 = 20 %

Ces résultats qui s'étagent de 26,8 % à 31,7 % ne sont pas très éloignés des 22 % obtenus avec l'utilisation d'une irradiation à doses élevées ou très élevées. Bien que les doses nécessaires pour stériliser la tumeur soient très importantes : 8.000 à 9.000 rads, on peut se demander si, dans certains cas, on n'est pas autorisé à traiter le fibrosarcome de la même façon que le sarcome ostéogénique : par irradiation fractionnée à doses de 8.000 à 9.000 rads, réservant la possibilité d'une chirurgie de nécessité.

BATTS obtenait en 1941 40 % de survies à 5 ans sur 25 fibrosarcomes périostés. STOUT avait 12 cas favorables sur 13 sarcomes périostés. Dans cette forme relativement moins maligne, l'irradiation pourrait être une bonne indication, en évitant une amputation difficile à admettre psychologiquement et en assurant au malade de bonnes chances de guérison puisque la stérilisation est possible, ainsi que nous l'avons constaté.

LES RETICULOSARCOMES OSSEUX

Par ce terme, on entend les sarcomes développés aux dépens du réticulum matriciel de la moëlle osseuse. Cette définition recouvre deux affections dont l'aspect clinique et, surtout, le pronostic, sont très différents : la tumeur d'EWING et le réticulosarcome de PARKER et JACKSON. L'une et l'autre sont heureusement assez rares.

DEFINITION HISTOLOGIQUE :

Le nomenclature des réticulosarcomes est complexe et fait l'objet de plusieurs conceptions.

Depuis la description par PARKER et JACKSON, en 1939, de la tumeur qui porte leurs noms, les auteurs anglo-saxons ont adopté une classification dualiste :

- d'une part la tumeur d'EWING, de structure symplasmique, ou sarcome à petites cellules ;
- d'autre part, le sarcome à cellules réticulaires ("reticulum-cell sarcoma"), correspondant à la tumeur de PARKER et JACKSON.

En France, la théorie uniciste d'OBERLING a longtemps prévalu : les réticulosarcomes osseux constituent une entité histologique et clinique au sein de laquelle se remarquent :

- des formes très immatures : c'est la tumeur d'EWING ;
- des formes très différenciées, ou tumeur de PARKER et JACKSON.

Le pronostic de ces deux tumeurs est si dissemblable qu'il est bien justifié de les séparer, même si, effectivement, leur origine et leur nature fondamentale sont les mêmes.

Aussi allons-nous décrire leurs caractères histologiques avant d'en entreprendre une étude successive.

- 1.- Le sarcome d'EWING est une entité morphologique avec une nappe homogène dense, de petites cellules arrondies, uniformes, analogues à un lymphocyte à une échelle double ou triple. Les noyaux sont ronds, réguliers, d'une densité élevée (riches en chromatine, sans nucléoles). Du glycogène est présent en quantités assez abondantes et le réseau de réticuline est pauvre, limité au pourtour des vaisseaux.

- 2.- La tumeur de PARKER et JACKSON est constituée de cellules plus volumineuses, de formes plus variées, moins monotone, avec des noyaux inégaux, de structure irrégulière (des nucléoles denses alternent avec des mottes denses de chromatine), polymorphes, aux contours encochés. On ne note pas la présence de glycogène et, surtout, un important réseau de fibres de réticuline est mis en évidence.

En théorie, le sarcome d'EWING, avec ses plages uniformes de cellules immatures, est très reconnaissable ; mais on n'est jamais tout à fait certain qu'il ne s'agit pas d'une métastase osseuse de sympathoblastome. Quant au réticulosarcome de PARKER et JACKSON (souvent appelé "réticulosarcome" uniquement), il est parfois difficile à différencier d'un synoviosarcome, d'un granulome éosinophile, d'une dysplasie fibreuse ou d'un carcinome métastatique.

En réalité, s'il est assez facile à l'anatomopathologiste de poser le diagnostic de réticulosarcome osseux, il est plus délicat d'aller plus avant dans la définition de la tumeur, d'autant que le réticulosarcome de PARKER et JACKSON peut être à la frontière du lymphoréticulosarcome (ou lymphome malin des Américains).

Nous rapportons 23 observations de malades suivis au Centre Léon-Bérard, de 1958 à 1971, pour réticulosarcomes osseux et qui se répartissent en :

Tumeur d'EWING	:	11
RETICULO-SARCOME)		
PARKER et JACKSON)	:	12

Ces 23 observations répondent aux critères suivants :

- absence de toute diffusion métastatique avant le traitement ;
 - utilisation exclusive ou partielle de la cobalthérapie ;
 - surveillance post-thérapeutique d'un an au moins.
- Car nous avons éliminé de notre étude 26 observations pour : métastase au stade du diagnostic, utilisation exclusive de la radiothérapie à 200 KV, absence de surveillance ultérieure.

I.- TUMEUR D'EWING

C'est la plus létale des tumeurs osseuses.

ASPECTS CLINIQUES, RADIOLOGIQUES ET EVOLUTIFS :

1.- CONTEXTE ETIOLOGIQUE :

- Age : La tumeur d'EWING se voit essentiellement de 5 ans à 20 ans. Avant 5 ans, elle est beaucoup plus rare que les métastases de sympathoblastome. Après l'âge de 30 ans, elle est exceptionnelle et il faut être absolument certain du diagnostic histologique pour l'affirmer ; l'âge moyen des 11 malades était de 15 ans (âges extrêmes 4 ans - 37 ans).
- Sexe : Une légère prédominance masculine est de règle.
- Siège : Plus de la moitié de ces sarcomes se localisent sur la région métaphysaire ou diaphyso-métaphysaire d'un os long (tibia, fémur, péroné, humérus) et sur le bassin (à proximité de l'articulation sacro-iliaque, et sur les branches ilio et ischio-pubiennes essentiellement). Tous les os peuvent être atteints, notamment les côtes, mais certaines localisations sont exceptionnelles (rotule par exemple, petits os de la main et du pied).

Nous avons constaté les localisations suivantes :

TIBIA	3
BASSIN	2
HUMERUS	2
FEMUR	1
COTE	1
RACHIS	1
PERONE	1
CALCANEUM	1

2.- CLINIQUE :

La douleur est le premier signe, typiquement maligne par son aggravation progressive, son caractère peu à peu lancinant et nocturne, insensible aux antalgiques habituels. Il est rare que le délai entre sa première manifestation et la première consultation dépasse 6 à 8 mois.

Une tuméfaction apparaît assez rapidement ensuite, volontiers douloureuse à la palpation, parfois d'allure inflammatoire, avec des téguments chauds et une dilatation veineuse cutanée superficielle.

Une fracture spontanée est exceptionnellement le premier symptôme.

L'état général est classiquement touché, avec anémie, esthénie, état sub-fébrile et accélération de la vitesse de sédimentation. Mais cette atteinte est inconstante en réalité. Si elle existe, elle est d'assez mauvais pronostic.

3.- ASPECTS RADIOLOGIQUES :

Ils associent des lésions de destruction osseuse et de réaction périostée, en général assez évocatrices :

- au tout début, l'ostéolyse peut être le seul signe, tachetée, donnant un aspect vermoulu à l'os, parfois accompagnée d'un épaississement périosté en regard. On pense autant à une lésion inflammatoire (ostéo-myélite aiguë, tuberculose), qu'à la tumeur d'EWING.
- puis, très rapidement, l'ostéolyse devient majeure, s'étend progressivement à toute la diaphyse. La tumeur est à l'évidence maligne, avec un envahissement constant des parties molles et une réaction périostée très importante : lamellaire réalisant l'image en bulbe d'oignon caractéristique (mais ni constante, ni absolument pathognomonique), ou perpendiculaire à l'os, avec des spicules en rayons de soleil.

4.- EVOLUTION :

Cette tumeur évolue très rapidement. Pour GOEPFERT, 80 % des décès surviennent avant 2 ans et, pour BOYER, 75 % ; les médianes de survie rapportées dans différen-

tes statistiques sont courtes :

. BOYER	:	10 mois
. PHILLIPS	:	12 mois
. GOEPFERT	:	14 mois

Cette très grande mortalité est liée à une généralisation métastatique précoce. Les poumons et les os sont atteints avec la même affinité ; on observe également des métastases cérébrales, hépatiques, plus rarement ganglionnaires.

Si la plupart des métastases apparaissent au cours de la première année d'évolution (moyenne pour les observations du Centre Léon-Bérard : 10 mois), certaines se manifestent tardivement, 5 ans ou plus après le début de l'affection, ce qui a fait affirmer par BACLESSE que l'on ne peut jamais être sûr d'avoir obtenu la guérison d'un sarcome d'EWING.

TRAITEMENT :

L'apparition si rapide de métastases, habituellement multiples d'emblée, influence considérablement les options thérapeutiques. Très probablement, la diffusion est déjà réalisée à l'échelle infra-clinique au moment du diagnostic. La chirurgie radicale voit, dans ces conditions, ses indications se limiter à quelques cas bien précis.

Certaines statistiques comportant à la fois des traitements chirurgicaux et radiothérapiques sont pourtant assez favorables à une thérapeutique radicale :

DAHLIN :	33 %	survies à 5 ans	si amputation (6 / 18)
	15 %	" "	si irradiation (7 / 48)
POTDAR :	20 %	" "	si amputation (2 / 10)
	5 %	" "	si irradiation (4 / 88)
BANSHALI)	20 %	" "	si amputation
et DESAI)	10 %	" "	si irradiation.

Mais, PHELAN et CABRERA, partisans de la chirurgie, n'obtiennent aucune survie à 10 ans sur 20 observations. BOYER, sur 4 amputations, a constaté 3 récurrences du moignon et, dans les 4 cas, l'apparition rapide de métastases. Et la majorité des auteurs ne rapportent guère plus de 5 à 15 % de survies à 5 ans.

Réticulosarcomes — Tableau des Observations (1ère partie)

NOM ANNEE	AGE	SIEGE	ANTE- CEDENTS	HISTOLOGIE	IRRADIATION	CHIRURGIE CHIMIOThERAPIE	RESULTATS DOULEUR	IMMEDIATS CROISSANCE TUMORALE	EVOLUTION
ARN... Adrienne 1962	51	HUMERUS Métaphyse + 1/3 inférieur diaphyse.	—	BONNEAU 33.249 RETICULO- SARCOME.	200 KV : 5.000 rads en 43 j. à tout l'humé- rus + 2 mois plus tard : 5.000 rads en 28 j. à tout l'humérus.	—	Favorable	Recalcifi- cation	Métastase cérébrale à 12 mois, puis iliaque, puis diaphragmatique. Décès à 47 mois (3 ans 11 mois).
CRI... Nicole 1965	13	HUMERUS E. Supérieure	—	MARQUET — NEZELOFF RETICULO — SARCOME.	3.000 rads en 48 j. à tout l'humérus.	MELF ALAN	Favorable	Recalcifi- cation	Métastases pulmonaires et ganglionnaires à 9 mois, puis osseuses. Décès à 14 mois.
LEB... Dominique 1962	11	BASSIN Branche ischio- pub.	—	BONNEAU 35.343 EWING	200 KV : 4.000 rads + 750 rads	—	Favorable	Recalcifi- cation	Métastases pulmonaires. Décès à 9 mois.
LUF... Patrice 1964	13	CALCANEUM	—	de LAGUIL — LAUMIE 9.816 EWING	6.000 rads en 43 j.	METOTHREXATE intra-artériel	Favorable	Recalcifi- cation	Métastases pulmonaires et osseuses à 4 mois. Décès à 6 mois.
MAL... René 1963	14	PERONE 1/2 inférieure diaphyse.	—	GUILBERT EWING	200 KV : 2.250 rads sur 1/3 inférieur + 6.000 rads : 1/2 supé- rieure, 5.200 rads : 1/2 infé- rieure.	—	Favorable	Recalcifi- cation	Ulcération torpide à partir de 9 mois. Récidive et métastases pulmonaires à 31 mois. Décès à 43 mois (3 ans 6 mois).
MAR... Bruno 1966	4	HUMERUS Diaphyse	—	GUILLAUD J. 1.067 RETICULO — SARCOME.	4.000 rads.	ENDOXAN	Favorable	Pas de Recalcifi- cation	Récidive et métastases osseuses à 25 mois, puis métastases cérébrales et pulmonaires. Décès à 52 mois (4 ans 4 mois).
RAY... Robert 1962	4	HUMERUS Diaphyse	—	FEYEL 70.892 / 26.335 EWING					

NOM ANNEE	AGE	SEXE	ANTE- CEDENTS	HISTOLOGIE	IRRADIATION	CHIRURGIE CHIMIOThERAPIE	RESULTATS IMMEDIATS DOULEUR	RESULTATS CROISSANCE TUMORALE	EVOLUTION
ROL... Chantal 1960	8	BASSIN Aile iliaque	-	PEROLDI (V. 1960) RETICULO- SARCOME	200 KV : 4.000 rads + 5.000 rads en 47 j.	-	Favorable	Recalcifi- cation	Metastase cérébrale à 5 mois Décès à 21 mois
VAL... Michèle 1966	13	COTE 5ème côte	-	VAUZELLE AK 9370 RETICULO- SARCOME.	3.500 rads en 33 jours.	-	Favorable	Recalcifi- cation	Metastases pulmonaires à 2 mois, puis hépatiques. Décès à 6 mois.
PFE... Christiane 1964	18	TIBIA Métaphyse + 1/3 sup. diaphyse.	-	EWING	200 KV : 1.200 rads en 9 j. à tout tibia + 5.500 rads en 50 j.	-	Favorable	?	Va bien à 8 ans.
THI... Jeanine 1970	26	FEMUR E. supérieure	-	TOMMASI (30.VI.63) RETICULO- SARCOME.	200 KV : 6.600 rads sur 1/2 sup. fémur + 6.000 rads à 1/2 inférieure fémur.	-	Favorable	Recalcifi- cation	Va bien à 8 ans.
CHA... Evelyne 1970	11	FEMUR E. inférieure.	-	VAUZELLE D. 7.718 EWING	5.400 rads : 1/2 infé- rieure fémur. 3.600 rads : 1/2 sup. fémur.	ENDOXAN + ONCOVIN	Favorable	Recalcifi- cation	Metastases hépatiques et osseuses à 2 mois. Décès à 8 mois
RIC... Sylvie 1969	9	BASSIN Aile iliaque.	-	EWING	200 KV : 2.600 rads + 3.550 rads.	-	Favorable	Recalcifi- cation	Metastases pulmonaires à 6 mois, puis osseuses. Récidive à 14 mois. Mort à 21 mois.
MOR... Monique 1970	37	TIBIA E. supérieure	-	GUILLAUD AO. 16.307 EWING	6.000 rads : 1/2 sup tibia. 4.000 rads : 1/2 inf. tibia.	ONCOVIN + ENDOXAN	Favorable	Recalcifi- cation	Récidive à 13 mois ? ?
VAL... Andrée 1969	31	TIBIA E. supérieure.	-	DAYOT RETICULO- SARCOME.	200 KV : 800 rads 5.100 rads à tumeur. 4.000 rads à tout le tibia	ENDOXAN + VELBE	Favorable	Recalcifi- cation	Va bien à 30 mois (2 ans 6 mois)

Réticulosarcomes -- Tableau des Observations (2ème partie)

NOM ANNEE	AGE	SIEGE	ANTE- CEDENTS	HISTOLOGIE	IRRADIATION	CHIRURGIE CHIMIOThERAPIE	RESULTATS IMMEDIATS DOULEUR	RESULTATS IMMEDIATS CROISSANCE TUMORALE	EVOLUTION
Mr BOU... 1970	16	TIBIA E. supérieure.	Ostéo- myélite	NOEL EWING	2.400 rads à tout le tibia.	ONCOVIN + ENDOXAN	Favorable	Recalcifi- cation	Va bien à 24 mois.
Mr BEU... 1962	5	OMOPLATE	-	RETICULO- SARCOME.	200 KV : 1.900 rads en 24 jours + 3.150 rads en 21 j.	Avant le cobalt : SCAPULECTOMIE ENDOXAN	-	-	Métastases osseuses et pulmonaires à 10 mois. Décès à 22 mois.
BEY... Roger 1963	25	COTE	-	FEROLDI EWING	5.000 rads en 31 j.	2 mois avant le cobalt : RESECTION COSTALE.	-	-	Métastases ganglionnaires à 12 mois. Décès à 18 mois.
THO... Jacques 1964	15	RACHIS L 5	-	TOMMASI A. 534 EWING	3.000 rads.	2 semaines avant cobalt : LAMINECTOMIE + CURETAGE	Favorable	Recalcifi- cation	Métastases pulmonaires à 2 mois. Décès à 8 mois.
LAC... Jean-Pierre 1964	28	RACHIS D 9	-	TOMMASI F. 5.908 RETICULO- SARCOME.	350 rads.	2 semaines avant cobalt : LAMINECTOMIE + CURETAGE	Favorable.	Nul	Evolution continue. Métastases ganglionnaires à 4 mois, osseuses. Décès à 7 mois.
Mr PAG... 1971	25	CLAVICULE	-	DUSSERE P. 4543 PARKER- JACKSON.	6.000 rads en 40 j. à toute la clavicule.	-	Favorable	Recalcifi- cation	Va bien à 1 an.
Mr CAM...	73	HUMERUS 2/3 sup.	-	PARKER- JACKSON.	6.000 rads en 33 jours.	2 mois avant le cobalt : CURETAGE.	Favorable	Recalcifi- cation	Fracture (trouble trophique) à 24 mois : consolidation sous plâtre. Va bien à 50 mois (4 ans 2 mois).
CHA... Gilbert 1969	24	RACHIS D 2	-	TOMMASI F. 5.977 PARKER- JACKSON.	3.500 rads.	1 mois avant le cobalt : LAMINECTOMIE + CURETAGE	Favorable	Recalcifi- cation	Métastases osseuses à 5 mois. En vie à 18 mois.

Réticulosarcomes — Tableau des Observations (3ème partie)

L'hésitation entre ces deux abords thérapeutiques a d'autant moins de raison d'être que la tumeur d'EWING est très radio-sensible. C'est d'ailleurs en partie grâce à cette propriété qu'EWING l'avait individualisée en 1921.

Aussi, à l'exception de localisations très distales ou sur certains os plats (omoplate par exemple), la chirurgie est abandonnée au profit de la radiothérapie dont les avantages sont considérables :

- absence de mutilation ;
- simplicité d'application ;
- régression rapide des symptômes fonctionnels ;
- survies au moins équivalentes à la chirurgie.

Une chimiothérapie est à l'heure actuelle toujours combinée à l'irradiation, dont la visée prophylactique à l'égard des métastases complète l'irradiation à visée uniquement locale anti-tumorale.

1.- IRRADIATION DE LA TUMEUR :

Une politique rationnelle est actuellement admise par tous les auteurs : on délivre à la lésion une dose de 6.000 rads en 4 à 6 semaines, à la tumeur elle-même, à l'os tout entier et aux parties molles avoisinantes.

Cette tactique répond aux objections que l'on a fait à l'irradiation : les échecs (par diffusion et surtout récurrence locale) étaient secondaires à une irradiation à doses trop modérées ou trop restreintes en volume ; on avait, en effet, longtemps confondu la réponse immédiatement favorable à l'irradiation avec le contrôle local et l'on ne tenait pas compte de l'envahissement diaphysaire infra-clinique quasi constant, ni de l'extension majeure dans les parties molles.

Ce dogme appelle des nuances pour certaines localisations contiguës à des zones de tissu sain fragile : dans ce cas on ne peut administrer la dose de 6.000 rads qu'à la tumeur elle-même, et l'on se contente de doses plus faibles pour les parties molles avoisinantes.

Dans la grande majorité des tumeurs, cette dose de 6.000 rads est suffisante pour obtenir le contrôle local de la lésion. BOYER et BRICKNER, sur 5 pièces d'amputation systématique après irradiation du tibia, observent 5 stérili-

sations. Les récurrences sont possibles mais rares si l'on a suivi les règles d'irradiation précédemment citées : SARRAZIN, SCHWEISGUTH et HOURTOULLE en rapportent 13 %.

Les 11 malades traités au Centre Léon-Bérard le furent dans cette optique :

- 9 fois, irradiation seule ;
- 2 fois, irradiation complémentaire, après une résection costale et un curetage de tumeur vertébrale.

Les doses s'étalaient 7 fois de 5.000 rads à 7.000 rads. Pour les 4 autres malades, des doses plus faibles furent délivrées (2.000 à 4.000 rads), en général à visée palliative uniquement (tumeur très invasive ou à localisation défavorable).

Dans tous les cas, la grande radio-sensibilité de cette lésion fut vérifiée : la douleur était totalement soulagée dès les premières séances et la recalcification partielle de la lésion était notée avant même la fin de l'irradiation.

3 récurrences ont été observées, dont deux après une irradiation à la dose de 6.000 rads, 19 mois en moyenne après celle-ci.

Sur les 7 malades suivis 5 ans au moins (1958-1967), un seul a survécu, indemne de toute récurrence, soit 14 % de survies à 5 ans. Pour les 11 malades suivis ce jour (1958-1971), 8 ont décédés, 3 survivent, dont 2 apparemment indemnes de la maladie, soit 18 % de survies à 2 ans.

Il n'y a aucune survie sur les 4 tumeurs axiales (bassin, rachis, côtes), et les 3 seules survies correspondent à des localisations sur des os longs, ce que l'ensemble des auteurs retrouvent également.

EWING

Résultats en fonction de la localisation

	<u>1958 - 1967</u>	<u>1958 - 1971</u>
TIBIA	0 / 1	3 / 3 (dont 1
BASSIN	0 / 1	0 / 2 récidive)
HUMERUS	0 / 1	0 / 1
FEMUR		0 / 1
COTE	0 / 1	0 / 1
RACHIS	0 / 1	0 / 1
PERONE	0 / 1	0 / 1
CALCANEUM	0 / 1	0 / 1
	<u>1 / 7</u>	<u>3 / 11</u>

L'analyse des résultats selon les modalités thérapeutiques, bien que s'appliquant à un nombre restreint de malades (donc difficiles à interpréter), montre que les survies ont été obtenues par irradiation seule : 20 % de survies

Tumeur d'EWING - RESULTATS

1958 - 1967 : 7 cas

	Nbre de cas	Récidives	Métastases	Décès	Survie à 5 ans	Survie indemne à 5 ans
IRRADIATION Seule	5	1	4	4	1	1 20 %
CHIRURGIE + IRRADIATION	2	-	2	2	0	0
	7	1	6	6	1	1

indemnes à 5 ans, ou 22 % de survies à 2 ans, alors que les 2 malades traités par association radio-chirurgicale sont décédés (mais il s'agissait de localisations défavorables : côte : 1, rachis 1).

Tumeur D'EWING - RESULTATS

1958 - 1971 : 11 cas

	Nbre de cas	Réci- dives	Métas- tases	Décès	Sur- vies	Survies Indemnes
IRRADIATION Seule	9	3	6	6	3	2 / 22 %
CHIRURGIE + IRRADIATION	2	-	2	2	0	0
	11	3	8	8	3	2 / 18 %

2.- Traitement prophylactique des métastases :

La chimiothérapie systématique, commencée dès la fin de l'irradiation, est devenue une règle à l'heure actuelle, associant, en général, plusieurs antimétabolites (Cyclophosphamide - ONCOVIN), poursuivie pendant une durée minima de 2 ans.

Il n'est pas de notre ressort d'apprécier son efficacité ; toutefois, elle seule nous paraît en mesure d'enrayer la diffusion métastatique qui rend si aléatoire le traitement de la seule tumeur.

Notons cependant certaines tentatives actuelles de traitement prophylactique des métastases :

- l'irradiation corporelle totale, à la dose de 300 rads en une seule séance, est prônée par RIDER et JENKIN (1965), ainsi que MILLBURN (1968). Elle n'a pas modifié de façon appréciable la durée, ni le pourcentage des survies.
- JOHNSON préconise, en plus de chimiothérapie d'entretien systématique, une irradiation cérébrale totale, ainsi qu'une chimiothérapie intra-rachidienne au long cours, analogue à celle de certaines leucoses aiguës. Cette attitude, soutenue depuis 1970 au National Institute of Health de Bethesda, a pour but d'atténuer la fréquence des métastases cérébro-méningées qui semble avoir augmenté depuis l'ère de la chimiothérapie.

3.- Utilisation palliative du cobalt :

Les métastases sont très radio-sensibles, pratiquement autant que la tumeur initiale. De nombreux auteurs rapportent des cas de métastases pulmonaires ou osseuses (généralement uniques) remarquablement stabilisées pendant plusieurs années par irradiation.

Même à petites doses itératives, la cobalthérapie a un bon effet symptomatique en cas de métastases uniques ou multiples, sans négliger l'impact psychologique apporté par un rapide soulagement des signes fonctionnels.

CONCLUSION :

La tumeur d'EWING a un très sombre pronostic que l'on note d'une manière assez générale dans la littérature :

					Survies à 5 ans	Survies à 10 ans
WANG	- 1953 -	sur	50	cas	14 %	
DAHLIN	- 1961 -	sur	135	cas	15 %	10,7 %
PHELAN et CABRERA	- 1964 -	"	20	"		0 %
CADE	- 1967 -	"	52	"	15 %	
PHILLIPS	- 1967 -	"	54	"	24 %	
BOYER	- 1967 -	"	30	"	12 %	
FALK	- 1967 -	"	987	"	7 %	
SARRAZIN	- 1967 -	"	33	"	9 %	
VON RONNEN	- 1969 -				< 10 %	
POTDAR	- 1971 -	"	170	"	5,2 %	
CENTRE LEON-BERARD	- 1972 -	"	11	"	14 %	

Ces chiffres sont encore au dessous de la réalité car nombre de statistiques ont éliminé, dans leurs résultats, les lésions dépassées ou métastatiques d'emblée.

FALK a essayé, d'après l'étude de 91 survies à 5 ans, de dessiner un certain profil pronostic. Pour lui, sont des éléments favorables au départ :

- un excellent état général ;
- une masse palpable minime, c'est-à-dire un envahissement modéré des parties molles ;
- une lésion très distale, avec le corollaire d'un traitement chirurgical radical ;
- un entêtement forcené des thérapeutes qui s'attellent au traitement des métastases avec le même espoir de guérison que pour la localisation initiale.

Par contre, une localisation pelvienne est pour lui de sombre pronostic.

La localisation tumorale et son extension in situ est probablement l'élément déterminant du pronostic, dans la mesure où l'on a ou non la possibilité d'irradier à doses assez élevées un volume suffisant de parties molles environnantes. Ainsi PHILLIPS et HIGINBOTHAM ne relèvent aucune survie sur 7 tumeurs du bassin et une seule survie à 5 ans sur 4 localisations costales : ils attribuent cette dernière "guérison" à l'irradiation de tout l'hémi-thorax qu'ils ont délibérément pratiquée dans ce cas, dans le but de stériliser les voies de drainage thoracique, au prix d'un poumon radiothérapique.

SARRAZIN retrouve ce facteur de pronostic : le taux de survie à 2 ans est de 48 % (8 / 19) pour les os longs, de 34 % pour les os plats ou courts (13 / 35), et il est nul pour les localisations costales ou crâniennes.

Ainsi, l'irradiation représente le traitement initial d'une tumeur d'EWING et assure, dans la grande majorité des cas, le contrôle local de la lésion. Elle ne peut, toutefois, à elle seule, venir à bout de cette affection et il est pratiquement certain que l'espoir naîtra ici de la chimiothérapie ou de l'immunothérapie.

II.- RETICULOSARCOME ou TUMEUR DE PARKER ET JACKSON

Cette affection maligne diffère de la précédente par ses caractères cliniques et, surtout, par son pronostic, sensiblement meilleur.

ASPECTS CLINIQUES, RADIOLOGIQUES et EVOLUTIFS :

1.- CONTEXTE ETIOLOGIQUE :

- Age : elle se voit chez des sujets plus âgés que dans la tumeur d'EWING et sur un éventail plus large : de 5 à 70 ans. En moyenne, on l'observe plus volontiers de 30 à 50 ans, ainsi que le rapportent plusieurs auteurs (WANG : 30 ans ; SOHJI : 40 ans - FRANCIS : 34 ans ; JACK : 45 ans). Pour les 12 observations rapportées ici, la moyenne d'âge était de 25 ans (extrême : 4 ans - 73 ans)
- Sexe : On note une légère prédominance masculine.
- Siège : A la différence de l'EWING, les localisations préférentielles sont les os longs, avec une topographie indifféremment diaphysaire ou métaphysaire. Les os plats ou courts sont moins volontiers atteints, mais toutes les localisations peuvent se voir.

Les 12 observations se répartissent comme suit :

HUMERUS	:	4
RACHIS	:	2
TIBIA	:	1
BASSIN	:	1
FEMUR	:	1
COTE	:	1
OMOPLATE	:	1
CLAVICULE	:	1

2.- CLINIQUE :

Les signes fonctionnels sont d'apparition plus lente et progressive que dans la tumeur d'EWING. Il n'est pas rare que leur délai d'installation dépasse un à deux ans. Dans notre étude, la moyenne de ce délai était de 12 mois et, dans 3 cas, il dépassait un an (une fois : 5 ans).

La douleur est le signe essentiel, longtemps discrète, intermittente.

Une tumefaction locale se développe secondairement.

Il n'est pas rare de voir apparaître des adénopathies dans les territoires de drainage.

Les fractures spontanées sont exceptionnelles.

L'état général est toujours conservé, ce qui contraste avec l'étendue des lésions osseuses.

3.- RADIOLOGIE :

On observe ici, comme dans la tumeur d'EWING, la combinaison de deux éléments lésionnels : l'ostéolyse et la réaction périostée.

- Initialement, la tumeur se limite à quelques zones lacunaires de la diaphyse ou de la métaphyse, et à un discret épaississement cortical en fuseau, par apposition périostée.
- Puis, lentement, va se constituer une image radiologique très évocatrice, par développement de ces deux éléments, donnant à l'os un aspect moucheté avec une hypertrophie considérable de l'os, épaissi grossièrement et irrégulièrement dans sa totalité ; au sein de cette corticale épaissie, existent de nombreuses zones d'érosion avec envahissement des parties molles et des calcifications perpendiculaires à l'os, en spirales ou en feux d'herbe.

L'aspect en pelure d'oignon caractéristique de la tumeur d'EWING est rarement vu. Par contre, on évoque volontiers la maladie de PAGET ou l'ostéomyélite chronique dont les traits radiographiques s'apparentent à ceux de la tumeur de PARKER et JACKSON.

4.- EVOLUTION :

Elle est plus lente que pour la tumeur d'EWING : le délai d'installation en est déjà le témoin.

Mais la malignité est, là aussi, liée à la diffusion métastatique qui s'effectue avec une fréquence comparable. Sur 12 observations, nous l'avons notée 8 fois, avec un remarquable tropisme pour les os (6/8) et les poumons.

Ces métastases se manifestent le plus souvent dans les deux premières années (en moyenne ici 9 mois après le diagnostic), mais leur révélation peut être tardive et l'affirmation de BACLESSE, refusant de parler de "guérison" à propos des réticulosarcomes, est également valable dans ce cas.

TRAITEMENT :

Il obéit aux mêmes principes que la tumeur d'EWING : la radiothérapie de haute énergie est préférée à la chirurgie car elle donne les mêmes chances de survie aux malades, en permettant la conservation du membre. Même DAHLIN qui est pourtant un ardent défenseur de la chirurgie dans la thérapeutique des tumeurs osseuses, quel que soit leur type histologique, ne note aucune différence dans les résultats de ces deux méthodes et conseille l'irradiation.

Les modalités pratiques sont analogues à celles de l'EWING : 6.000 rads en 6 semaines à la tumeur, à l'os tout entier et aux parties molles environnantes.

Pour les 12 malades du Centre Léon-Bérard, les indications ont été les suivantes :

- 8 irradiations seules ;
- 4 irradiations complémentaires après chirurgie, après ablation totale ou partielle de la tumeur :
 - . Scapulectomie : 1
 - . Curetage huméral : 1
 - . Laminectomie + curetage : 2

Les doses s'étagaient de 3.000 à 6.000 rads, dont 6 irradiations supérieures à 5.000 rads.

Dans tous les cas, l'amélioration des symptômes subjectifs a été spectaculaire, avec disparition de la douleur après quelques séances seulement, La régression de la tumeur et la recalcification furent toujours constatées, à l'exception d'un malade dont la lésion continua d'évoluer malgré l'irradiation.

Une seule récurrence fut observée, 25 mois après une irradiation de 4.000 rads.

Sur les 7 malades suivis 5 ans au moins (1958-1967), un seul a survécu, soit : 14 % de survies à 5 ans. Le bilan actuel sur les 12 malades suivis un an au moins (1958-1971) montre une amélioration du nombre de survies : 4 survies indemnes à 1 an, soit 33 %.

L'irradiation isolée obtient de meilleurs résultats que l'association chirurgie - radiothérapie (sans doute parce que les tumeurs opérées étaient situées dans des localisations défavorables), ainsi que le montrent les tableaux suivants :

RETICULOSARCOMES - PARKER et JACKSON

RESULTATS
1958 - 1967 : 7 cas

	Nbre de cas	Réci-dives	Métastases	Décès	Survies à 5 ans	Survies indemnes à 5 ans
IRRADIATION	6	1	5	5	1	1 / 16 %
CHIRURGIE + IRRADIATION	1	-	1	1	-	-
	7	1	6	6	1	1 / 14 %

RETICULOSARCOMES - PARKER et JACKSON

RESULTATS
1958 - 1971 : 12 cas

	Nbre de cas	Réci-dives	Métastases	Décès	Survies	Survies indemnes
IRRADIATION	8	1	5	5	3	3 / 37 %
CHIRURGIE + IRRADIATION	4	-	3	2	2	1 / 25 %
	12	1	8	7	5	4 / 33 %



L'importance de la localisation, avec des résultats défavorables en cas de siège axial ou tronculaire et des survies uniquement en cas de localisation sur un os long, est confirmée dans notre étude :

RETICULOSARCOMES

RESULTATS EN FONCTION DE LA LOCALISATION

	1958 - 1967	1958 - 1971
HUMERUS	0 / 3	1 / 4
TIBIA		1 / 1
BASSIN	0 / 1	0 / 1
FEMUR	1 / 1	1 / 1
COTE	0 / 1	0 / 1
OMOPLATE	0 / 1	0 / 1
RACHIS	0 / 1	1 / 2
CLAVICULE		1 / 1
	1 / 7	5/12
		dont une localisa- tion rachidienne avec métastases

On doit ici aussi retenir la valeur de l'irradiation dans le traitement des métastases. Son intérêt est d'autant plus remarquable que plusieurs auteurs rapportent des survies très prolongées après irradiation agressive de métastases pulmonaires uniques. La sensibilité des métastases aux thérapeutiques entreprises, qu'il s'agisse de chimiothérapie ou, surtout, de cobalthérapie itérative, n'est pas négligeable et autorise effectivement des traitements plus agressifs que ne le voudrait la recherche d'un seul objectif palliatif : la moyenne de survies des malades décédés est de 27 mois, alors que la moyenne d'apparition des métastases était de 9 mois. Cet intervalle justifie des thérapeutiques énergiques.

PRONOSTIC ET CONCLUSIONS :

A la lecture des statistiques rapportées dans la littérature, le réticulosarcome de PARKER et JACKSON semble avoir un pronostic nettement plus favorable que la tumeur d'EWING :

				Survies à 5 ans	Survies à 10 ans
COLEY	: 1950 -	sur 31 cas	48 %		
Mc CORMACK	: 1952 -	" 25 "	44 %		33,3 %
WILSON et PUGH	: 1955 -	" 33 "	42 %		
CALLE et MAZABRAUD	: 1967 -	" 38 "	32 %		
PHILLIPS et HIGINBOTHAM	: 1967 -	" 7 "	43 %		
WANG	: 1968 -	" 16 "	50 %		
NEWALL et FRIEDMAN	: 1970 -	"	39,8 %		
SHOJI et MILLER	: 1971 -	" 43 "	39 %		36,6 %
JACK	: 1971 -	" 9 "	55 %		
CENTRE LEON-BERARD	: 1972 -	" 12 "	33 %		

Il ne faut pas oublier cependant de tenir compte de la sélection presque toujours effectuée par ces différents auteurs, la plupart de ces résultats ne tenant pas compte des malades traités à un stade trop avancé.

Les éléments du pronostic ne diffèrent en rien de ceux de la tumeur d'EWING : le siège et l'extension des lésions aux parties molles sont les facteurs essentiels qui laissent présager ou non des chances de survie prolongée.

En conclusion, le pronostic nettement meilleur, justifie une distinction totale avec la tumeur d'EWING.

L'irradiation isolée utilisée comme thérapeutique initiale assure le contrôle local de la tumeur et donne au malade les mêmes chances de survie que la chirurgie radicale en lui assurant la conservation du membre et donc une survie à tous points de vue plus confortable, tout en réservant la possibilité d'une amputation ultérieure, pour récurrence ou troubles trophiques.

C O N C L U S I O N S

Vingt années se sont écoulées depuis le début de l'ère des radiations de haute énergie.

- 1.- La possibilité, grâce à ce nouveau type de radiations, de distribuer des doses plus élevées, de manières plus homogène, en un temps plus court, sans engendrer de réaction cutanée majeure, en augmentant l'efficacité, a donné un nouvel essor à la radiothérapie anti-tumorale.

Certaines règles émises au temps de la radiothérapie d'orthovoltage ne sont plus valables à l'époque de la radiothérapie de supervoltage. Les tumeurs malignes primitives des os, dont on connaît, à l'exception des réticulosarcomes, la faible radio-sensibilité, ont bénéficié de cette évolution technique et certaines notions méritent d'être reconsidérées.

- 2.- Les sarcomes ostéogéniques exigent une dose égale ou supérieure à 7.000 rads en 7 semaines pour leur contrôle local. Cette dose inapplicable en radiothérapie à 200 KV peut être délivrée en télécobalt. Elle est en mesure de contrôler localement un pourcentage élevé de sarcomes ostéogéniques. Ce contrôle sous entend non seulement l'arrêt de la croissance tumorale, mais aussi la possibilité d'une stérilisation du foyer osseux.

Cette notion, toute nouvelle, a une portée considérable sur la conception des indications thérapeutiques dans le sarcome ostéogénique des os longs.

La chirurgie mutilante d'emblée, jugée par beaucoup la seule méthode à visée curative, est suivie trop souvent du développement précoce de métastases pulmonaires ou osseuses, pour qu'à l'heure actuelle cette voie traditionnelle soit poursuivie.

L'irradiation aux doses rendues possibles par l'emploi des radiations de haute énergie est en mesure d'éviter ces mutilations précoces, et elle constitue la première démarche thérapeutique qu'il convient d'appliquer à un sarcome ostéogénique des membres.

La chirurgie conserve une place à titre complémentaire, soit de principe entre le 6ème et le 12ème mois, soit de nécessité en cas de continuation ou de reprise évolutive locale, ou de complications trophiques.

En effet, de telles doses d'irradiation font courir des risques importants de fracture, d'ulcérations, de sclérose rétractile des parties molles qui sont incompatibles avec la conservation du membre.

Cependant, grâce à une technique minutieuse, il devient possible de diminuer l'incidence de ces troubles trophiques et de chercher à concilier dans quelques cas l'éradication de la maladie et la conservation d'un membre utile, voire tout à fait normal.

Le bien-fondé de cette méthode est confirmé par la statistique de Stanley LEE qui obtient 21,9 % de survies à 5 ans et celle du Centre Léon-Bérard (30 % de survies à 5 ans : 9 / 30), taux de survie sensiblement identiques à ceux de l'amputation d'emblée : 23,7 % pour DAHLIN, 20,7 % pour Mc KENNA.

- 3.- Dans le chondrosarcome, l'irradiation présente un réel intérêt à titre palliatif, elle stoppe momentanément la croissance tumorale et son action symptomatique est certaine, mais en aucun cas elle ne peut stériliser cette tumeur : sauf exception, on peut parler de radio-incurabilité du chondrosarcome.

Les indications sont réservées aux tumeurs inopérables du fait de leur extension ou de leur topographie. L'efficacité de l'irradiation sera d'autant plus durable que les doses délivrées auront été plus élevées.

- 4.- A doses élevées, l'irradiation influence à des degrés divers les fibrosarcomes. Malheureusement, peu d'observations de la littérature apportent des précisions sur leurs modalités d'irradiation.

Nous pensons que la chirurgie d'emblée peut être parfaitement justifiée. On peut cependant concevoir une tactique thérapeutique superposable à celle du sarcome ostéogénique : irradiation fractionnée à doses très élevées (puisque une stérilisation est possible) réservant les chances d'une chirurgie différée si aucune métastase n'est apparue.

Toutefois, le fibrosarcome a pour particularité d'être essentiellement ostéolytique. L'irradiation n'est jamais en mesure de réparer la perte de substance, de sorte que la fragilité du segment osseux rend, en cas de stabilisation locale, la chirurgie secondaire le plus souvent nécessaire.

En cas de fibrosarcomes affectant les os plats du tronc qui ne relèvent pas de la chirurgie d'exérèse, l'irradiation constitue dans de nombreux cas le traitement palliatif envisagé.

- 5.- Pour les réticulosarcomes, qu'il s'agisse de la tumeur d'EWING ou de la tumeur de PARKER et JACKSON, l'unanimité s'est faite aussi bien pour admettre que la chirurgie n'a qu'un rôle secondaire, que pour définir la dose idéale. Elle est de 6.000 rads en 6 semaines, doit intéresser tout le segment osseux concerné et, à cette condition, est en mesure de contrôler localement un grand nombre de ces tumeurs, dont le pronostic demeure si incertain qu'une chimiothérapie systématique (cyclophosphamide - Oncovin) est en général recommandée.
- 6.- Ainsi, la position actuelle de la radiothérapie est plus précise et ses indications mieux définies qu'à l'époque de la radiothérapie à 200 KV, mais l'efficacité accrue des radiations de haute énergie impose une technique très minutieuse et la prise en considération de manifestations dystrophiques parfois graves, qui peuvent se révéler après un délai variable, complications qui doivent être évitées dans la mesure du possible. Ce problème de tolérance locale doit être discuté dans chaque cas en fonction de l'objectif palliatif ou curatif qui est en jeu.

Le Président de la Thèse :

Professeur J. PAPILLON.

Vu, le Directeur de l'U.E.R.
Alexis-Carrel

Professeur C. GIROD.

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 14 Juin 1972

Le Premier Vice-Président
de l'Université, Président
du Comité de Coordination
Médicale.

R. TOURAINE.

B I B L I O G R A P H I E

- ABBATUCCI J., QUINT R. et coll. - Place de la radiothérapie dans le traitement des métastases pulmonaires. Irradiation de nécessité et irradiation systématique précoce. J. Radiol. 1970, 51, 525-529.
- ACKERMAN L. V., SPJUT H. J. - Atlas of tumor pathology. Tumors of bone and cartilage 1962. National Academy of Sciences and National Research Council, Washington D. C.
- AEGERTER E. E. - Diagnostic, Radiology and the Pathology of bone disease. - Radiol. Clin. N. Amer. 1970, 8, 215-226.
- AEGERTER E. E., KIRKPATRICK J. A. - Orthopedic Diseases ; physiology, pathology, radiology 1963. Edition two. Philadelphia. W. B. Saunders Co.
- AMSTUTZ H. C. - Multiple osteogenic sarcomata. Metastatic or multicentric ? Report of two cases and review of the literature. - Cancer 1969, 24, 923-931.
- ARLEN M., HIGINBOTHAM N. L., et coll. - Radiation-induced sarcoma of bone. Cancer 1971, 28, 1087-1099.
- BACLESSE F. - Traitement par les radiations des tumeurs osseuses primitives. - Radiol. Clin. 1959, 28, 276-290.
- BACLESSE F., ENNUYER A., et coll. - Etude comparative des résultats obtenus dans le traitement des ostéosarcomes et des réticulosarcomes. - J. Radiol. 1958, 39, 4 ; 311-321.
- BARNES R., CATTO M. - Chondrosarcoma of bone. - J. Bone and Jt. Surg. 1966, 48-B, 729-764, 1966.
- BATAINI J. P., ENNUYER A. - Radiothérapie du sarcome ostéogénique. Radiol. Clin. Biol. 1967, 36, 213-228.
- BERAUD C., JEUNE M., et coll. - Tumeurs malignes primitives du rachis chez l'enfant. - J. Radiol. 1969, 50, 657-662.
- BIZER L. S. - Fibrosarcoma. Report of 64 cases. - Amer. J. Surg. 1971, 121, 586-587.
- BOYER C. W., BRICKNER T. J. et coll; - Ewing's sarcoma. Case against surgery. - Cancer 1967, 20, 1602-1606.
- CADE St. - Malignant disease and its treatment by radium. - 1952 Vol. IV, Second Edition, Wright-Bristol, Simpkin-Marshall, London.
- CADE St. - Osteogenic sarcoma. A study based on 133 patients J. Roy. Coll. Surg. Edinburg 1955, 1, 79-111.

- CADE St. - Tumors of bone and soft tissue. In "British practice in radiotherapy", CARLING E. R. and Butterworth and Co. 1965, London, 407-423.
- CALLE R., MAZABRAUD A. - Association radio-chirurgicale dans le traitement des sarcomes ostéogènes des os longs. A propos de 51 observations. - Rev. Chir. Orthop. 1967, 57, 4, 271-277.
- CAMPANICCI M. - Tumeurs malignes primitives du squelette. Traitement et résultats. Radiol. Clin. Biol. 1967, 36, 194-212.
- CEDERLOF S., HIERTONN T. et coll. - A follow-up study of osteogenic sarcoma. Acta Orthop. Scand. 1960, 30, 107-114.
- CHASSARD J. L., CHASSARD E. - Le sarcome d'Ewing. - Cah. med. Lyon. 1971, 47, 4393-4405.
- CHASSARD J. L., CHASSARD E. - Le sarcome de Parker et Jackson. - Cah. Med. Lyon. 1971, 47, 4385-4391.
- CHASSARD-LENOBLE E. - La sarcomatose ostéogénique sclérosante. A propos de 3 observations. - Mémoire pour le C. E. S. d'Electro-Radiologie, Lyon, 1969.
- CHAVANNE G., CALLE R. et coll. - A propos des chondrosarcomes osseux (étude radio-clinique de 44 observations). - J. Radiol. 1971, 52, 425-438.
- CHIGOT P. L., THUILLEUX G. - Sarcomes ostéogéniques, ostéolytiques, ostéoblastiques, ostéofibrosarcomes. - Rev. Prat. 1969, XIX, 2397-2412.
- COLEY B. L., HIGINBOTHAM N. L. - Secondary chondrosarcoma. - Ann. Surg. 1954, 139, 547-559.
- COLEY B. L., HIGINBOTHAM N. L. - Endothelioma of bone. - Ann. Surg. 1948, 128, 533-555.
- COLEY B. L., HIGINBOTHAM N. L. et coll. - Primary reticulum cell sarcoma of bone. Summary of 30 cases. - Radiology. 1950, 55, 641-648.
- DAHLIN D. C. - Bone Tumors 1967. Second Edition. - Charles Thomas Publisher., Springfield, Illinois, - U. S. A.
- DAHLIN D. C., BEABOUT J. W. - Dedifferentiation of low grade chondrosarcomas. - Cancer 1971, 28, 461-466.
- DAHLIN D. C., COVENTRY M. B. et coll. - Ewing's sarcoma. A critical analysis of 165 cases. - J. Bone and Jt Surg. 1961, 43A, 185-192.

- DAHLIN D. C., COVENTRY M. B.- Osteogenic sarcoma. A study of 600 cases.- J. Bone and Jt. Surg. 1967, 49A, 101-110.
- DAHLIN D. C., HENDERSON E. D.- Chondrosarcoma : a surgical and pathological problem.- J. Bone and Jt. Surg. 1956, 38A, 1025-1030.
- DARGENT M., PAPILLON J. et coll.- Notre position actuelle dans le problème thérapeutique de l'ostéo-chondro-sarcome (d'après l'expérience du Centre Léon-Bérard).- Mem. Acad. Chir. 1970 96, 68-72.
- DELANNOY E., PADOVANI P.- Traitement des tumeurs malignes primitives des os longs.- Rapport au 53ème congrès français de chirurgie, 1950, 19-77.
- DENOIX P., GENIN J. et coll.- Considérations sur le traitement des sarcomes ostéogéniques. A propos de 80 observations.- Mem. Acad. Chir. 1970, 96, 63-67.
- DICK H. W., FRANCIS K. C. et coll.- Ewing's sarcoma of the hand.- J. Bone and Jt. Surg. 1971, 53B, 345-348.
- EWING J.- Diffuse endothelioma of bone.- Proc. N. Y. Path. Soc. 1921, 21, 17-24.
- EWING J.- A review of the classification of bone tumors.- Surg. Gynec. Obst. 1939, 68, 971-976.
- EWING J.- Neoplastic diseases 1940. Ed. 4, W. B. Saunders and Co., Philadelphia.
- EYRE - BROOK and PRICE.- Fibrosarcoma of bone.- J. Bone and Jt. Surg. 1969, 51B, 20-37.
- FALKS S., ALPERT M.- Five year survival of patients with Ewing's sarcoma.- Surg. Gynec. Obst. 1967, 124, 319-324.
- FARRELL C., KRAMER L. et coll.- Experiences in radiation therapy in the treatment of osteosarcoma.- Symposium Ossium. London, april 1968.
- FARRELL C., RAVENTOS A.- Experiences in treating osteosarcoma at the hospital of the university of Pennsylvania. Radiology 1964, 83, 1080-1083.
- FARRELL C., WALLACE J. D. et coll.- Thermography and osteosarcoma.- Radiology 1968, 90, 792-793.
- FERGUSON A. B.- Treatment of osteogenic sarcoma.- J. Bone and Jt. Surg. 1940, 22, 92-96.

- FINKEL M. P., BISKIS B. O.- Virus induction of osteosarcoma in mice. Science 1966, 151, 698-701.
- FINKEL M. P., BISKIS B. O. et coll.- Pathogenic effect of extracts of human osteosarcomas in hamsters and mice.- Arch. Pathol. 1967, 84, 425-428/
- FINKEL M. P., BISKIS B. O.- Experimental induction of osteosarcomas. Progr. Exp. Tumor Res. 1968, 10, 72-III.
- FINKEL M. P., BISKIS B. O. et coll.- Non malignant and malignant changes in hamsters inoculated with extracts of human osteosarcomas.- Radiology 1969, 92, 1546-1552.
- FISCHER L., SCHNEPP J. et coll.- Fibrosarcomes osseux.- Cah. Med. Lyon. 1972, 48, 1101-1104.
- FOREY J. G., FERRER-TORELIS M. et coll.- Fibrosarcoma arising at the site of bone infarcts.- J. Bone and Jt. Surg. 1960, 42A, 802-810.
- FRANCIS K. C., HIGINBATHAM N. L. et coll.- Primary reticulum cell sarcoma of bone. Report of 44 cases.- Surg. Gynec. Obst. 1954, 99, 142-146.
- GESCHIKTER C. F., COPELAND M. M.- Tumors of bone (3rd Ed.) Lippincot J. B., Philadelphia 1949.
- GILMER W. S., MACEWEN G. D.- Central (medullary) fibrosarcoma of bone.- J. Bone and Jt. Surg. 1958, 40A, 121-141.
- GOEPFERT H., ROCHLIN D. B. et coll.- Palliative treatment of Ewing's sarcoma.- Amer. J. Surg. 1967, 113, 246-250.
- GOUIN G. L.- Endothélioréticulosarcome d'Ewing et réticulosarcomes.- Rev. du Prat. 1969, 16, 243-2439.
- GUERIN R. A.- La scintigraphie dans l'ostéosarcome.- Mém. Acad. Chir. 1970, 96, 50-52.
- HAGGART G. E., JOHNSTON D. O. et coll.- Super voltage radiation of sarcomata of the pelvis and lower extremities.- J. Bone and Jt. Surg. 1958, 40B, 870-876.
- HENDERSON E. D., DAHLIN D. C.- Chondrosarcoma of bone.- J. Bone and Jt. Surg. 1963, 45B, 1450-1458.
- HOU-JENSEN K., PRIORI E. et coll.- Studies on ultrastructure of Ewing's sarcoma of bone.- Cancer 1972, 29, 280-287.

- HUSTU H. O., HOLTON C.-Treatment of Ewing's sarcoma with concurrent radiotherapy and chemotherapy.- J. Pediat. 1968, 73, 249-251.
- JACK G. A.- Radiotherapy of reticulum-cell sarcoma of the bone.- Radiol. Clin. Biol. 1971, 40, 230-242.
- JAFFE H. L.- Tumors and tumorous conditions of the bones and joints.- Lea and Febiger, Philadelphia, 1958.
- JEFFREE G. M., PRICE C. H.- Bone tumors and their enzymes. J. Bone and Jt. Surg. 1965, 47B, 120-136.
- JENKIN R. D., RIDER W. D.- Ewing's sarcoma. A trial of adjuvant total body irradiation.- Radiology 1970, 96, 151-155.
- JENSON A. B., SPJUT H. J. et coll.- Intracellular branched tubular structures in osteosarcoma. An ultrastructural and serological study- Cancer 1971, 27, 1440-1449.
- JOHNSON R. E., SENYSZYN J. J. et coll.- Treatment of Ewing's sarcoma with local irradiation and systemic chemotherapy.- Radiology 1970, 95, 195-197.
- KADIN M. E., BENSCH K. G.- On the origin of Ewing's tumor.- Cancer 1971, 27, 256-273.
- KAPLAN G. A., BENNETT J.- Solitary myeloma of the lumbar spine successfully treated with radiation.- Radiology 1970, 97, 609-610.
- KAY S.- Ultrastructure of an osteoid type of osteogenic sarcoma.- Cancer 1971, 28, 437-445.
- KITTREDGE R. D.- Arteriography in Ewing's tumor.- Radiology 1970, 97, 609-610.
- LAGERGREN C., LINDBOM A. et coll.- The blood vessels of chondrosarcoma.- Acta Radiol. 1961, 55, 321-328.
- LATARJET R.- Sur l'étiologie virale de certains ostéosarcomes ostéogènes.- Bull. Cancer, 1971, 58, 277-286.
- LAURENCE G.- Fibrosarcomes.- Revue du Prat. 1969, XIX, 16; 2425-2429.
- LEE Stanley- Treatment of Bone Sarcoma.- Proc. roy. Soc. Med., 1971, 64, 1179-1180.

- LEE S., Mc KENZIE D. H.- Osteosarcoma : a study of the value of preoperative megavoltage radiotherapy.- British J. of Surg. 1964, 51, 252-274.
- LICHTENSTEIN- Tumors of periosteal origin.- Cancer, 1955, 8, 1060-1069.
- LICHTENSTEIN L.- Bone tumors, 1963 Third Edition, St Louis, The C. V. Mosby company.
- LICHTENSTEIN L., JAFFE H. L.- Chondrosarcoma of bone.- Amer. J. of. Pathol. 1943, 19, 553-574.
- LINDBOM A., SODERBERG G. et coll.- Primary chondrosarcoma of bone. Acta Radiol. 1961, 55, 81-96.
- LINDBOM A., SODERBERG G. et coll.- Osteosarcoma. A review of 96 cases.- Acta Radiol. 1961, 56, 1-19.
- LOUGHEED M. N., PALMER J. D. et coll.- Radiation and regional chemotherapy in osteogenic sarcoma.- Excerpta Medica, XI^o International Congress of Radiology, Rome, sept. 1965.
- Mc ALLISTER R. M., GARDNER M. B. et coll.- Cultivation in vitro of cells derived from a human osteosarcoma.- Cancer, 1971, 27 397-402.
- Mac CORMACK L.J., DUCKERTY M. B. et coll.- Ewing's sarcoma.- Cancer, 1952, 5, 85-99.
- Mac CORMACK L. J., IVINS J. C. et coll.- Primary reticulum cell sarcoma of bone.- Cancer, 1952, 5, 1182-1192.
- Mc KENNA R. J., SCHWINN C. P. et coll.- Osteogenic sarcoma arising in Paget's disease.- Cancer, 1964, 17, 42-66.
- Mc KENNA R., SCHWINN C. P. et coll.- Sarcomata of the osteogenic series (osteosarcoma, fibrosarcoma, chondrosarcoma, perosteal osteogenic sarcoma and sarcomata arising in abnormal bone. An analysis of 552 cases.- J. of. Bone and Jt. Surg. 1966, 48A, 1-26.
- Mc LEOD J. J., DAHLIN D. C. et coll.- Fibrosarcoma of bone.- Amer. J. Surg., 1957, 94, 431-437.
- MAGNUS K. A., WOOD H. L. C.- Primary reticulum-cell sarcoma of bone.- J. of. Bone and Jt. Surg. 1956, 38B, 258-278.
- MARCOVE R. C., MIKE V. et coll.- Osteogenic sarcoma under the age of twenty-one. A review of 145 operative cases.- J. of. Bone and Jt. Surg. 1970, 52A, 411-423.

- MARCOVE R. C., HUVOS A. G. - Cartaliginous tumors of the ribs. Cancer 1971, 27, 794-802.
- MARQUES P., du PUY de GOYNE G. - "Un ostéosarcome primitif du sternum".- J. Radiol. 1967, 38, 46-46.
- MARSA G. W., JOHNSON R. E.- Altered pattern of metastasis following treatment of Ewing's sarcoma with radiotherapy and adjuvant chemotherapy. - Cancer, 1971, 27, 1051-1054.
- MAURER H. J.- "Zur arteriographischen diagnostik von knochen-sarkomen" Le diagnostic artériographique des sarcomes osseux Radiol. Clin. Biol. 1969, 38, 293-308.
- MERLE d'AUBIGNE, MEARY.- Traitement des sarcomes ostéoformateurs et fibrosarcomes.- Rev. Chirg. orthop. 1966, 52, 651-652.
- MERLE d'AUBIGNE R., THOMINE J. M. - A propos de 9 cas de sarcomes juxta-corticaux.- Mém. Acad. Chir. 1970, 96, 45-49.
- MILLBURN L. F., O'GRADY L., et coll.- Radical radiation therapy and total body irradiation in the treatment of Ewing's sarcoma.- Cancer 1968, 24, 919-925.
- MILLER T. R., MICHOLSON J. T.- End results in reticulum cell sarcoma of bone treated with bacterial toxin therapy alone or combined with surgery and or radiotherapy (47 cases) or with concurrent infection (5 cases).- Cancer, 1971, 27, 524-549.
- MOREL M.- Contribution à l'étude du plasmocytome solitaire des os.- Thèse Médecine Paris, 1957, n° 1058.
- NEWALL J., FRIEDMAN M.- Reticulum cell sarcoma. Part. II : Radiation dosage for each type.- Radiology, 1970, 94 643-647.
- NEWALL J., FRIEDMAN M.- Reticulum cell sarcoma. Part. III : prognosis. Radiology, 1970, 97, 99-102.
- OBERLING C.- Les réticulosarcomes et les réticuloendothéliosarcomes de la moëlle osseuse (Sarcome d'Ewing).- Buul. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer. 1928, 17, 259-296.
- O'HARA J. M., HUTTER R. et coll.- An analysis of 30 patients surviving longer than 10 years after treatment for osteogenic sarcoma.- J. of. Bone ant Jt Surg. 1968, 50A, 335-354.

- OHNO T.- Bronchial artery infusion with anticancer agents in the treatment of osteosarcoma. Prevention of pulmonary metastasis and improvement of prognosis.- Cancer, 1971, 27, 549-557.
- O'NEAL L. W., ACKERMANN L. V.- Chondrosarcoma of bone.- Cancer 5, 551-577.
- PADDISON G. M., HANKS G. E. - Chondrosarcoma of the maxilla : report of a case repoding to supervoltage irradiation and review of the literature. - Cancer 1971, 28, 616-617.
- PADOVANI P.- Problèmes médico-légaux posés par les ostéosarcomes. Mém. Acad. Chir. 1970, 96, 41-44.
- PANDEY S.-Ewing's tumor of the talus. A case report.- J. Bone and Jt Surg. 1970, 52A, 1672-1673.
- PAPILLON J., CHASSARD J. L. et coll.- La radiothérapie des tumeurs primitives du rachis.- J. Radiol. 1971, 52, 62-78.
- PAPILLON J., DUTOU - Traitement par cobalt 60 des sarcomes ostéogéniques. Symposium Ossium, Londres, avril 1968.
- PAPILLON J., MONTBARBON J. F. et coll.- Etude statistique de 57 cas de tumeurs malignes osseuses primitives.- J. Radiol. 1958, 39, 288-303.
- PARKER F., JACKSON H.- Primary reticulum-cell sarcoma of bone. Surg. Gynec. Obst. 1939, 68, 45-53.
- PELTIER L. F.- The treatment of chondrosarcoma. Progr. Clin. Cancer 1966, 2, 287-296.
- PHELAN J. T., CABRERA A.- Chondrosarcoma of bone.- Surg. Gynec. Obst. 1964, 119, 42-46.
- PHEMISTER D. B.- Panel on bone tumors, in "Proceedings of the First National cancer conference" 1949, 217-227.
- PHILLIPS R. F., HIGINBOTHAM N. L.- The curability of Ewing's endothelioma of bone in children.- J. of. Ped. 1967, 70, 391-397.
- PHILLIPS T. L., SHELINE G. E.- Radiation therapy of malignant bone tumors. Radiology, 1969, 92, 1537-1545.
- POPPE E., LIVERUD- The norwegian hospital, Oslo. 127 cases of osteosarcoma treated during the period, 1938-1964, Symposium Ossium, London, avril 1968.
- POTDAR G. G.- Ewing's tumor - Clin. Radiol. Biol. 1971, 22, 528-533.

- PRICE C. H. G.- The prognosis of osteosarcoma. An analytical study. Br. J. Radiol. 1966, 39, 181-188.
- ROGER A., MEARY R.- Les chondrosarcomes. Revue du Prat. 1969, 19, 2415-2422.
- ROSS F. G. M.- Osteogenic sarcoma.- Brit. J. of Radiology. 1964, 37, 259-276.
- ROY-CAMILLE R. et M., SAILLANT G. et coll.- Notre expérience actuelle du traitement des ostéosarcomes ostéogéniques.- Presse Med. 1971, 79, 1455.
- SALVADOR A. H., BEABOUT J. W. et coll.- Mesenchymal chondrosarcoma observation on 30 new cases.- Cancer, 1971, 28, 605-615.
- SARRAZIN D., SCHWEISGUTH O. et coll.- Radiothérapies des sarcomes osseux réticulaires. Techniques et résultats.- Ann. Radiol. 1967, 10, 401-418.
- SCHAJOWICZ F.- Ewing's sarcoma and reticulum cell sarcoma of bone with special reference to the histo-chemical demonstration of glycogen as an aid to différentiel diagnosis.- J. of. Bone and Jt. Surg. 1959, 41 A, 349-356.
- SHOSI H., MILLER T. R.- Primary reticulum cell sarcoma of bone.- Cancer, 1971, 28, 1234-1244.
- SINKOVICS J. G., SHIRATO E. et coll.- Chondrosarcoma : immune reactions of a patient to antologous tumor.- Cancer 1971, 27, 782-793.
- STOUT A. P.- Fibrosarcoma. The malignant tumor of fibroblasts. Cancer, 1948, 1, 30-63.
- SUIT H. D.- Radiation therapy given under conditions of local tissue hypoxia for bone and soft tissue sarcoma in "Tumors of bone and soft tissue". Chicago, Year Book Med. Publis, 1963, 143-163.
- SUIT H. D.- Ewing's sarcoma. Treatment by radiation therapy "in tumors of bone and soft tissue". Chicago Year Book Med. Publis 1963, 191-200.
- TAVERNIER L.- Traitement des ostéosarcomes des membres. Acad. Chirur., 16 juin 1943, 69, 342-345.

- TAVERNIER L.- Résultat du traitement des tumeurs malignes primitives des os longs. Discussion. 53ème Congrès Français de Chirurgie, 1950, p. 78-82.
- THOMPSON J. B., PATTERSON R. H. et coll.- Sarcoma of the cal-veria Surgical experience with 14 patients.- J. Neuro. Surg. 1970, 32, 534-538.
- TRIFAUD A.- Introduction au symposium sur l'ostéosarcome.- Mém. Acad. Chir., 1970, 96, 37-40.
- TRIFAUD A., MEARY R.- Pronostic et traitement des sarcomes ostéogéniques. Monographies de l'Association Française de Chirurgie. Masson et Cie édit. Paris, (120 bd St Germain, VI°) 1972.
- TROUP J. B., DAHLIN D. C. et coll.- The significance of giant-cells in osteogenic sarcoma. Do they indicate a relationship between osteogenic sarcoma and giant-cell tumor of bone ? - Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic, 1960, 35, 179-186.
- TUDWAY R. C.-Radiotherapy for osteogenic sarcoma.-J. of Bone and Jt Surg., 1961, 43 B, 61-68.
- VAL DERRAMA J. A. F., BULLOUGH P. G.- Solitary myeloma of the spine. J. of. Bone and Jt Surg., 1968, 50 B, 82-90.
- VAN DEN BREK H. A. S., KERR et coll.- Results from tourniquet anoxia and hyperbaric oxygen techniques combined with megavoltage treatment of sarcomas of bone and soft tissues.- Amer. J. Roentgen. 1966, 96, 760-776.
- VAUZELLE J. L.- Colloque sur les tumeurs malignes des os. Aspects anatomo-pathologiques des tumeurs malignes des os (conférence du 18 février 1965, à l'Ecole de chirurgie de Lyon).- Lyon Chirurgical 1965, 911-921.
- VAUZELLE J. L. - Les tumeurs malignes primitives des os. Généralités et classification.- Cah. Med. Lyon., 1971, 47, 4351-4366.
- VERAGUTH P., CANDARDJIS P.- Prognosis and treatment of reticulum sarcoma.- Schwetz. Med. Wschr., 1963, 93, 862-866.
- VON RONNEN J. R. - The committee on Bone Tumors in the Netherlands.- Radiol. Clin. Biol. 1969, 38, 30-42.
- WANG C. C.- Treatment of primary reticulum-cell sarcoma of bone by irradiation.- New England J. of. Med., 1968, 278 1331-1332.
- WANG C. C., FLEISCHLI D. J.- Primary reticulum-cell- sarcoma of bone with emphasis on radiation therapy.- Cancer, 196, 22, 994-998.

- WEINFELD M. S., DUDLEY R.- Osteogenic sarcoma. A follow up study of the ninety- four cases observed of the Massachusetts general Hospital from 1920 to 1960.- J. of. bone and Jt Sur. 1962, 44A, 269.
- WILSON T. W., PUGH D. G.- Primary reticulum-cell sarcoma of bone with emphasis on roentgen aspects.- Radiology, 1955, 65, 343-351.
- WINDEYER B. W.- Supervoltage radiotherapy for soft tissue and bone sarcoma 10th. International Congress of Radiology. Montreal 1962.
- WOLFEI D. A., CARTER P. R.- Parosteal osteosarcoma.- Amer. J. Roentgen., 1969, 105, 142-146.
- WOODARD H. Q., COLEY B. L.- The correlation of tissue dose and clinical response in irradiation of bone tumors and of normal bone.- Amer. J. of. Roentgenol. 1947, 57, 464-471.
- ZUPPINGER A. - Radiation therapy of sarcoma of the bone and soft tissue. Amer. J. of. Roentgen. 1967, 99, 435-443.

TABLE DES MATIERES

	<u>Page</u>
INTRODUCTION	1
<u>Chapitre I.</u> L'IRRADIATION DANS LE CADRE DE LA THERAPEUTIQUE DES TUMEURS OSSEUSES MALIGNES.	2
<u>Chapitre II.</u> SARCOMES DE LA CHARPENTE OSSEUSE : SARCOMES OSTEOGENIQUES.	12
<u>Chapitre III.</u> CHONDROSARCOMES.	38
<u>Chapitre IV.</u> FIBROSARCOMES	59
<u>Chapitre V.</u> RETICULOSARCOMES OSSEUX : 1. TUMEUR D'EWING 2. TUMEUR DE PARKER et JACKSON	73 75 87
CONCLUSIONS.	93
BIBLIOGRAPHIE.	97

